

Aus dem Institut für Pathologie
im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin

Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm Maßhoff

Die Implantation autologer Milzteile in die Bauchhöhle

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Jörgfried Weiss

aus Suhl

1972

Aus dem Institut für Pathologie
im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin

Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm Maßhoff

Die Implantation autologer Milzteile in die Bauchhöhle

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Jörgfried Weiss

aus Suhl

Referent: Professor Dr.med. W. M a ß h o f f

Korreferent: Professor Dr.med. E. v o n H e r r a t h



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am 16.Mai 1972

Michael Weiss, meinem gefangenen Bruder, in Liebe gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553616_0001

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	5
Untersuchungsmethode	11
Ergebnisse	13
I. Makroskopischer Befund	13
II. Mikroskopischer Befund	17
1. Splenektomierte Tiere	18
2. Tiere mit Restmilz	34
3. Nicht eingeheilte Milzteile	34
Besprechung	36
Zusammenfassur	50
Schrifttum	51
Danksagung	
Lebenslauf	

E i n l e i t u n g

Die Aussage von Galen "Lien mysterii plenum organum" hat an Gültigkeit sicher manches verloren, doch seine Bedeutung keineswegs eingebüßt. Eine der vielen auch heute noch interessierenden Fragen ist die nach der formalen Genese von Nebenzmilzen nach Milztrauma, von der diese Arbeit handeln soll.

Um die Jahrhundertwende haben sich im europäischen Raum Berichte über multiple milzartige Bildungen in der Bauchhöhle von Menschen gehäuft, bei denen entweder ein Milztrauma anamnestic gesichert war, oder deren Milz Veränderungen aufwies, die als Spuren eines vorausgegangenen überlebten Milztraumas gedeutet werden konnten (A l b r e c h t 1896, T e d e s c h i 1897, S c h i l l i n g 1907, B e n e k e 1910, F a l t i n 1911, v. S t u b e n r a u c h 1912). Ähnliche Befunde von sehr zahlreichen kleinen in der Bauchhöhle verstreuten Nebenzmilzen haben W i n t e l e r (1907) und J o l l y (1919) geliefert, in deren Berichten aber Angaben über die Hauptmilz und anamnestic Hinweise auf ein Milztrauma fehlen.

O l t m a n n s (1919) untersuchte einen Teil der Nebenzmilzen des Falles von B e n e k e (1910) genauer. Es handelte sich dabei um Hunderte von hirsekorngroßen braunroten Knötchen unter der Dünndarmserosa und zwei mehrere Zentimeter messende ebenso aussehende Knollen im linken Hypochondrium eines Mannes, bei dem fünf Jahre zuvor die Milz durch einen Schrotschuß zertrümmert und der deswegen chirurgisch versorgt worden war. Die beiden großen Gebilde sollen vollkommen aus orthischem Milzgewebe bestanden haben, während den zahlreichen kleinen Trabekel und Follikel fehlten.

Immerhin fanden sich aber umschriebene Ansammlungen lymphoider Elemente ohne Zentralarterie inmitten einer von Sinus durchzogenen roten Pulpa. Der Autor hat die großen Milzknollen als Regenerationsprodukte aus Milzteilen, die bei der Splenektomie übersehen und darum belassen wurden oder als präexistente Lienes succenturiati (H a b e r e r 1901), die post splenectomiam hypertrophiert sein sollten, gedeutet, aber in den kleinen histologisch vom Milzbau abweichenden Knötchen dagegen in die freie Bauchhöhle verschleppte implantierte Milztrümmer erblickt.

Auch F a l t i n (1911) und v. S t u b e n r a u c h (1912) fanden bei entsprechenden Nebenmilzen histologisch lediglich Ähnlichkeit mit Milzgewebe und atypische Follikel ohne Zentralarterie. F a l t i n spricht in seinem Bericht von einer morphologischen Mittelstellung zwischen Milz und Hämolympfknoten, und v. S t u b e n r a u c h nennt die fraglichen Gebilde wegen ihres nur milzähnlichen Baus "Splenoide". Beide Autoren hielten vikariierende Bildungen aus "schlummernden Milzanlagen des Peritoneums" nach Splenektomie für möglich.

A l b r e c h t (1896), W i n t e l e r (1907) und J o l l y (1919) haben dagegen die von ihnen nachgewiesenen multiplen Bildungen ausschließlich für orthisches Milzgewebe gehalten.

Die von S c h i l l i n g (1907) beschriebenen "Splenoide" sollen teilweise normaler Milz histologisch durchaus entsprochen haben, während anderen typische Trabekel fehlten. Dieser Autor hat eine interessante andere Möglichkeit, nämlich eine Milzkeimversprengung infolge eines intrauterinen Traumas in Betracht gezogen.

Die kausale Genese von Nebenmilzen nach Milztrauma blieb weiterhin strittig. Außer O l t m a n n s (1919) hat keiner der genannten Autoren der Implantation von Milztrümmern kausalgenetische Bedeutung beigemessen.

V o n S t u b e n r a u c h hat 1919 als erster eine erfolgreiche Verpflanzung autologer Milzteile vorgenommen, um zu der Frage Stellung zu nehmen, ob und auf welche Weise nach einem Milztrauma Nebenmilzen entstehen können. In gleicher Weise haben K r e u t e r (1919), E g g e r s (1922) und P u t s c h a r (1931) experimentiert.

Von Stubenrauch applizierte Hunden Pulpabrei in die freie Bauchhöhle und fand nach 8 Wochen im großen Netz Splenoide, von denen er allerdings meinte, sie würden resorbiert. Daß Nebenmilzen oder wenigstens Splenoide auch durch Embolisierung von Milzteilen entstehen können, glaubte ebenfalls v. Stubenrauch bewiesen zu haben. Nach Injektion von Milzbrei in die Vena lienalis eines Hundes will er jedenfalls lebendes milzähnliches Gewebe in der Leber nachgewiesen haben.

Eine auf hämatogenem Wege entstandene Ektopie von Milzgewebe in den großen Parenchymen entweder unmittelbar durch das Trauma oder durch die Retransfusion des in der Bauchhöhle befindlichen und Milztrümmer enthaltenden Blutes hält Hittmaier (1969) für möglich. Hierfür finden wir aber keine überzeugenden Belege in der Literatur. Nur Shaw u. Shafi (1937) entdeckten bei einem jungen Manne, der mehrere Jahre zuvor ein schweres Milztrauma erlitten hatte und mehr als 80 Nebenmilzen aufwies, eine von Glissonscher Kapsel umgebene Nebenmilz in der Leber. Sie lehnen aber eine embolische Genese dieser Nebenmilz wegen des Fehlens weiterer Milzabsiedlungen in der Leber ab und meinen, es sei im Bereich einer flachen Leberwunde zur Implantation von Milzgewebe gekommen.

Das Vorkommen von "spontanen" Nebenmilzen ist an sich nicht selten, wobei es sich aber überwiegend um solche in unmittelbarer Nachbarschaft des Hauptorgans handeln dürfte. Halpert u. Eaton (1954) geben ihre Häufigkeit im Sektionsgut mit 10% und Kirchmair (1953) mit 25% bei Kindern und 11% bei Erwachsenen an. Die letztgenannte Differenz der Häufigkeitsquote erscheint bemerkenswert. Curtis u. Movitz (1946) fanden bei 178 aus internistischer Indikation splenektomierten Patienten in 31,4% der Fälle accessorische Milzen, die nicht selten den therapeutischen Erfolg der Splenektomie in Frage stellten. Stobie (1947) schildert einen Fall von kongenitalem hämolytischem Ikterus, der durch Splenektomie wesentlich gebessert werden konnte, bei dem es aber später mit dem Auftreten von sehr zahlreichen Nebenmilzen, die vor dem chirurgischen Eingriff nicht vorhanden gewesen sein sollen, wieder zu hämolytischem Ikterus und Anämie kam.

Allerdings verdanken Nebenmilzen in den seltensten Fällen einem Milztrauma, zu dem nach S t o b i e auch die unsachgemäße Splenektomie gerechnet werden müßte, ihre Existenz. O l t m a n n s (1919) läßt folgende Möglichkeiten ihrer kausalen Genese gelten:

1. Durch Kerben- oder Lappenbildung des Hauptorgans
2. Durch Hemmungsmißbildung
3. Als atavistische Bildung
4. Durch Keimversprengung infolge eines intrauterinen Traumas
5. Durch autologe Transplantation nach einem postfetalen Trauma

Diese Arbeit soll den von O l t m a n n s unter Punkt 5 genannten Entstehungsmodus näher untersuchen und damit Stellung nehmen zu dem, was seit B u c h b i n d e r u. L i p k o f f, die 1939 den ersten Fall von multiplen Nebenmilzen nach Milztrauma und Splenektomie im amerikanischen Sprachgebiet veröffentlicht haben, "Spleno-sis" genannt wird.

P o r t e l e fand bis 1958 nur 36 Fälle dieser Art in der Literatur. C o t t l a r u. C e r i s e stellten ebensoviele im Zeitraum zwischen 1896 und 1959 zusammen. Nur die letztgenannten Autoren und F. T i s c h e n d o r f (1968) geben detaillierte histologische Befundberichte. Die anderen Autoren seit O l t m a n n s (1919) - K ü p p e r m a n n (1936), S h a w u. S h a f i (1937), B u c h b i n d e r u. L i p k o f f (1939), J a r c h o u. A n d e r s e n (1939), R u p p a n n e r (1942), H a m r i c k u. B u s h (1942), G i l l (1944), B o g g s (1945), W a u g h (1946), B u n c h u. S p r i v e y (1946), S t o b i e (1947), S t o r s t e e n u. R e m i n e (1953), H a r t m a n n (1953), W i s e (1953), G a r a m e l l a u. H a y (1954), M c C a n n (1956), Z a c h a r y u. E m e r y (1958), H a c k l (1959), S z a b o (1961) - begnügen sich entweder mit der Feststellung, daß es sich bei den von ihnen nach einem Milztrauma aufgefundenen Nebenmilzen um richtige Milzen gehandelt habe, oder vermerken, daß wie in manchen älteren Arbeiten typische Trabekel oder typische Follikel mit Zentralarterien vermißt werden, oder weisen darauf hin, daß die rote Pulpa

auffällig gegenüber der durchaus typisch angelegten weißen im Vordergrund steht.

75% der Fälle mit Splenose wurden bei Laparotomien und 25% bei Autopsien entdeckt. Die Betroffenen waren zwischen 8 und 56 Jahre alt. Die Mehrzahl (66%) befand sich im 2. und 3. Lebensjahrzehnt. Das Milztrauma bzw. die Splenektomie lag maximal 30 Jahre zurück (F. T i s c h e n d o r f 1968).

Zur Charakterisierung der Splenose sei eine einschlägige Beobachtung aus dem Sektionsgut des Instituts für Pathologie im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin vorangestellt.

Eine 48-jährige Frau (Sektions-Nr. 372/70) hatte vor 40 Jahren, also im Alter von 8 Jahren ein schweres stumpfes Bauchtrauma mit einer Milzruptur erlitten. Die Milz wurde zusammen mit der ebenfalls verletzten linken Niere exstirpiert. Näheres über das Ausmaß der Milzverletzung ist nicht bekannt. Als Grundleiden bestanden eine seit 20 Jahren bekannte chronische benigne Retikuloendotheliose mit systemartigem Befall der Haut und reaktiver Abwandlung aller Lymphknoten und multiple pyämische Abszesse in Herz, Lunge, Niere, Haut, Lymphknoten und Glandula parotis bei Panmyelopathie. Die Patientin wurde längere Zeit hochdosiert mit Glucocorticoiden und einen Monat lang bis zu ihrem Tode mit einem Vinca rosea - Alkaloid behandelt. Unmittelbare Todesursache war eine linksventrikuläre Herzinsuffizienz.

Autopsisch fanden sich ca. 300 pfefferkorn- bis kastaniengroße weiche, kugelförmige, dunkelrote, milzartige Gebilde, die breitbasig nahezu allen Organen des Bauchraums, dem Zwerchfell und dem parietalen Peritoneum aufsäßen. Unter der linken Zwerchfellkuppel, auf dem Omentum majus und dem Dünndarm waren sie am dichtesten angesiedelt. Das Gewicht der 75 größten freipräparierten Gebilde betrug 145 g.

Diese "Splenoiden" waren von einer relativ dicken kollagenfasrigen Kapsel ohne elastische oder muskuläre Elemente umgeben. Die der freien Bauchhöhle zugekehrten Teile der Kapsel waren von Peritoneum überzogen. Ein eigentlicher Hilus fehlte regelmäßig, und ebenso ließen sich größere gefäßführende Trabekel nicht nachweisen. Die Gebilde bestanden hauptsächlich aus regelrecht aufgebautem rotem

Pulpa, in die sehr spärlich unscharf begrenzte Lymphozytennester ohne Zentralarterien oder Keimzentren eingestreut waren. Der auffällige Mangel an weißer Pulpa dürfte sich zum Teil aus der Tatsache erklären, daß die Patientin mit Glucocorticoiden behandelt worden war, stimmt im übrigen aber mit den Befunden zahlreicher Autoren (O l t m a n n s 1919, S h a w u. S h a f i 1937, J a r - c h o u. A n d e r s e n 1939, C o t l a r u. C e r i s e 1959, S z o b o 1961 u.a.) überein.

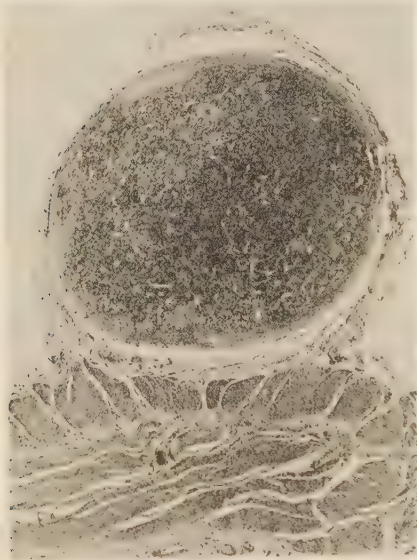


Abb. 1 :

Splenoid am Dünndarm einer
48-jährigen Frau (SN 372/70).
Milzexstirpation vor 40 Jahren
wegen Ruptur.

Hämalaun-Eosin, Vergr. 1 : 27,5

Von der morphologischen Analyse im Tierversuch in die freie Bauchhöhle eingebrachter Milzteile und ihres Implantationsbettes haben wir uns Aufschlüsse über die formale Genese von Nebenmilzen nach Milztrauma erhofft. Außerdem sollte untersucht werden, ob bei der als Versuchstier verwendeten Ratte die Splenektomie Einheilung, Regeneration und etwaiges Wachstum fördert bzw. ob die Belassung eines Großteils des Hauptorgans diesen Vorgängen abträglich ist, und schließlich, ob das Alter der Tiere einen Einfluß auf die interessierenden Vorgänge ausübt.

U n t e r s u c h u n g s m e t h o d e

42 männliche Albinoratten eines Wistar-Inzuchtstammes wurden ihrem Gewicht entsprechend in 3 Gruppen eingeteilt, wobei unterstellt wurde, daß das Gewicht der Tiere mit ihrem Alter in etwa korreliert.

Gruppe	Körpergewichte	Durchschnitt
A	90 - 155 g	137 g
B	255 - 300 g	283 g
C	400 - 520 g	430 g

Die Gewichts Differenz zwischen den Tieren verschiedener Gruppen betrug also mindestens 100 g.

Die Bauchhöhle der mit Äther narkotisierten Tiere wurde durch einen Medianschnitt eröffnet und die Milz aus dem linken Hypochondrium vorgezogen. Die Arteria lienalis zweigt sich vor Eintritt in das relativ lange Organ in mehrere Äste auf, weshalb sie dem zerstreuten Versorgungstyp (S c h a b a d a s c h 1935) zugeordnet wird. Eine Blutstillung am Milzstumpf ist bei subtotaler Entfernung aufgrund dieser Gegebenheiten überflüssig. Jeweils der Hälfte der Tiere einer Gruppe wurde die Milz gänzlich, der anderen Hälfte nur etwa zu einem Drittel entfernt.

Die entfernte Milz bzw. der entfernte Milzteil wurde mit einer feinen Schere, ohne aus der Bauchhöhle herausgenommen zu werden, in 3 bis 4 mm dicke Scheiben geschnitten und so in der freien Bauch-

höhle verteilt, daß keine primäre Verklebung der Milzteile miteinander erwartet werden konnte.

Anschließend wurde die Bauchhöhle zweischichtig verschlossen, und zwar innen mittels fortlaufender Catgut-Naht und außen durch Michel-Klammern oder Knopfnaht. Die Hautwunde wurde mit einem handelsüblichen bakteriziden Alleskleber bestrichen. Bei allen Maßnahmen wurde streng auf die Einhaltung aseptischer Kautelen geachtet. Von den splenektomierten Tieren wurde Milzgewebe zur Kontrolle bei der Operation und von den Tieren mit Restmilz bei der Sektion gewonnen.

Alle Tiere haben den Eingriff gut überstanden. Die Bauchschnitte heilten primär. Abgesehen von einem Narbenbruch bei einem Tier traten postoperativ keine Komplikationen auf.

Gleichartig behandelte Tiere einer Gruppe, die jeweils 14 Tiere umfaßte, wurden in Abständen von 4 , 10 , 20 , 30 , 45 , 60 und 100 Tagen nach der Operation im Ätherrausch dekapitiert und gründlich entblutet. Das implantierte Milzgewebe wurde gegebenenfalls mit dem Implantationsbett entnommen und wie die Kontrollmilz in Bouin-Lösung fixiert. Das Material wurde in ca. 5 mm dicken Paraffinschnitten aufgearbeitet und mit Hämalaun-Eosin, nach van Gieson-Elastica, mit Berliner Blau bei Gegenfärbung mit Kernechtrot und mit Orcein gefärbt.

E r g e b n i s s e

I. Makroskopischer Befund

Insgesamt waren bei den 42 Tieren 202 freie Milzstückchen in die Bauchhöhle gelegt worden, durchschnittlich also bei jedem Tier etwa 5, den splenektomierten eher mehr und den Tieren mit einer Restmilz nach Maßgabe des zur Verfügung stehenden Materials weniger.

Von diesen Milzteilen fanden sich 20(ca.10%) nicht wieder, 11(ca.5%) lagen ohne gewebliche Verbindung mit der Umgebung in der Bauchhöhle. Zu jedem Zeitpunkt fanden sich in jeder Altersgruppe, bei splenektomierten und Tieren mit Restmilz etwa gleichviele nicht eingheilte Milzteile. Daraus kann geschlossen werden, daß diejenigen Implantate, die bis zum 4. postoperativen Tag kein Implantationsbett gefunden haben, auch weiterhin frei bleiben. Die Angabe über die Zahl der nicht auffindbaren Milzteile muß insofern als etwas unsicher gelten, als die Implantate zur Verklebung untereinander tendieren und wegen ihrer Kleinheit makroskopisch nicht immer sicher entschieden werden konnte, ob es sich um ein oder um mehrere miteinander verbackene Implantate handelte. Ferner sind die zum Teil stark verkleinerten und weitgehend entfärbten freien Milzstückchen trotz sorgfältiger Exenteration und Inspektion auch der Leistenkanäle leicht zu übersehen. Danach hätte man eine größere Zahl nicht eingheilte Milzteile erwarten können. Die in der Bauchhöhle nicht mehr auffindbaren Milzstückchen gehören wahrscheinlich zu dieser Kategorie. Für ihre vollständige Resorption sind jedenfalls keine sicheren Anhaltspunkte zu gewinnen.

An folgenden Orten sind Milzteile eingeheilt:

Omentum	43	Implantate
Mesotestes	38	"
Wundgebiet im linken Hypochondrium	27	"
Dünndarmgekröse und Dünndarmwand	23	"
Ligamente (hepatogastricum u.a.)	21	"
Bauchwand (vorwiegend im Wundbereich)	10	"
Magenwand	8	"
Colonwand	1	Implantat

Die Angabe über die Häufigkeit der Mesotestes als Implantationsort bezieht sich nur auf diejenigen Fälle, bei denen sich Implantate ausschließlich in Nebenhodenfettkörper eingebettet fanden, denn die Nebenhodenfettkörper sind oft zu Implantaten in den Wundbereichen des linken Hypochondriums und der ventralen Bauchwand gezogen. Sie scheinen ähnliche Funktionen wie beim Menschen das große Netz zu übernehmen, da sie an Orten der Bauchhöhle anzutreffen sind, in denen sich entzündliche bzw. Heilungsprozesse abspielen.

Ratten besitzen kein eigentliches Omentum majus, sondern nur eine schmale saumartig ausgebildete Duplikatur des Mesogastricum dorsale. Deshalb ist es erstaunlich, daß sich die gleichmäßig in der Bauchhöhle verteilten Milzstückchen so häufig und auf engem Raum dichtgedrängt gerade dort ansiedeln.

Nach 4 Tagen

Alle Milzstückchen sind um mindestens die Hälfte ihres ursprünglichen Volumens verkleinert. Die weit überwiegende Zahl hat zu dieser Zeit bereits eine feste Beziehung zum benachbarten Gewebe aufgenommen. In vielen Fällen sind die Milzstückchen gelb-rot gesprenkelt, wobei sich das Rot von der normalen Milzfarbe durch einen helleren Ton und das Fehlen eines braunen Farbeinschlages unterscheidet. Ein Implantat, das nur an einer umschriebenen Stelle Kontakt mit der Umgebung hat, ist dort rot und an der abgewandten

Seite gelblich.Völlig freie Milzstückchen sind stärker geschrumpft und hellgelb.Das jeweilige Implantationsbett zeigt regelmäßig ausgeprägte Hyperämie.

Nach 10 Tagen

Die geweblich fixierten Milzteile zeigen eine Farbe, die sich derjenigen der normalen Milz nähert. Andere weisen noch gelbliche Bezirke auf. Die frei gebliebenen sind noch stärker geschrumpft und wegen ihrer Kleinheit und ihres blassen Aussehens leicht zu übersehen.

Nach 20 Tagen

Alle Implantate sind kleiner als die ursprünglich verpflanzten Stücke. Sie stehen nahezu sämtlich in fester Beziehung zu gut vaskularisierten Geweben und sehen selbst lebensfrisch aus. Bei den nur selten zu beobachtenden lockerer fixierten findet sich einmal ein kleines und gelb-braun geflecktes Stück an der Leberpforte, in einem anderen Fall hat ein Implantat einen nur einseitigen und kleinflächigen Kontakt zum Mesenterium des Dünndarms. Letzteres zeigt an der dem Wirtsgewebe zugewandten Seite eine dunkelrote Tönung, während der abgewandte freie Teil hellbraun aussieht. Bei einigen Tieren liegen Milzstückchen völlig frei im rechten Hypochondrium zwischen Leberlappen, seltener auch im subphrenischen Raum oder noch seltener zwischen Dünndarmschlingen. Solche Stücke sind außerordentlich stark geschrumpft, trocken und weißlich, zeigen aber im Gegensatz zu den eingeheilten Implantaten noch die ursprüngliche dreiseitig prismatische Form.

Nach 30 Tagen

Die solide eingeheilten Milzstückchen unterscheiden sich nicht

wesentlich von den 10 Tage jüngeren. Bei einem Tier finden sich 4 fleckige Implantate an der ventralen Magenwand, bei einem anderen sind alle dicht beieinander am Stumpf der Restmilz. Sehr eindrucksvoll sind bei einem weiteren Tier weite Gefäßbahnen in der Bauchwand, die von dorsal kommend zu einem ventral eingeheilten Milzteil verlaufen.

Nach 45 Tagen

Überwiegend sind die Implantate eingeheilt und unterscheiden sich farblich nicht mehr von normaler Milz. An der Magenwand sehen einige jedoch ziemlich blass aus. Bei einem Tier finden sich 3 Implantate nebeneinander an der Innenfläche der Bauchwand und stehen mit einem Zipfel des rechten Mesotestis in Verbindung. Ein Implantat ist im Nebenhodenfettkörper eingebettet und liegt im Leistenkanal.

Nach 60 Tagen

Von den auffindbaren Milzstückchen sind alle bis auf 2 fest eingeheilt und weisen die typische dunkelrotbraune Farbe der Milz auf. Die locker eingeheilten liegen in der Kapsel der Restmilz, sind blass-gelblich und stärker geschrumpft. Völlig freie Milzteile werden nicht beobachtet.

Nach 100 Tagen

Die Implantate unterscheiden sich farblich nicht von normaler Milz. Sie sind allesamt kleiner als die ursprünglich verpflanzten Stücke. Die solide eingeheilten Exemplare scheinen aber vom 60. Tage an etwas an Größe zuzunehmen.

Zusammenfassung

Nach den makroskopischen Befunden ergeben sich hinsichtlich der Einheilung der Implantate keine deutlichen Unterschiede zwischen Tieren verschiedenen Alters oder zwischen Tieren mit völlig oder partiell entfernter Milz. Es ergeben sich aber auffällige Unterschiede hinsichtlich Größe und Farbe der Implantate offenbar in Abhängigkeit vom Implantationsort. Diejenigen Milzteile, die an geringer vaskularisierte Stellen wie Magenwand, Kapsel der Restmilz oder Bauchwand geraten sind, verhalten sich vielfach wie die nicht eingeheilten, sie sind sehr klein, trocken und blass.

II. Mikroskopischer Befund

Einige Bemerkungen zur Histologie der Rattenmilz sind vorausszuschicken.

Die Milz der Ratte gehört funktionell zum Typ der Abwehr- bzw. Stoffwechselmilz (v. Herrath 1938). Die Kapsel und das Trabekelwerk enthalten nur spärlich glatte Muskelfasern. Hülsenkapillaren fehlen den Milzen aller Nager. In den Kontrollmilzen sehr junger und einiger seniler Tiere werden nicht selten Reaktionszentren in den Malpighischen Follikeln vermißt. Die Milz alter Tiere zeigt im Vergleich mit jener von jungen Tieren eine Verminderung der Zellen in den Retikulumaschen der roten Pulpa, wodurch die Sinus dichter beieinander zu liegen scheinen. Die Ablagerung von Siderin nimmt mit dem Alter zu. Bei den jungen Tieren (Gruppe A) ist Eisen allenfalls spärlich und nur in Kapselnähe nachweisbar. Bei den älteren Tieren (Gruppe B) ist Eisen deutlich vermehrt und in den Kontrollmilzen alter Tiere (Gruppe C) massiv abgelagert. Dabei ist die weiße Pulpa streng ausgespart, abgesehen von selten zu beobachtender Ablagerung in Retikulumzellen der Follikel. Megakaryozyten in der roten Pulpa sind bei jungen Tieren sehr häufig, bei alten Tieren

dagegen nur selten anzutreffen.

Innerhalb der 3 Altersgruppen wurde also nicht einheitlich beschaffenes Milzgewebe verpflanzt. Wie schon vermerkt zeigen eingeheilte Milzteile bei ein und demselben Tier bisweilen schon makroskopisch ein unterschiedliches Verhalten. Beim Vergleich der morphologischen Befunde zwischen Tieren verschiedener Altersgruppen, zwischen splenektomierten und solchen mit Restmilz müssen diese Gegebenheiten beachtet werden. Aus solchen Vergleichen sich ergebende Unterschiede können für unsere Fragestellung nur dann Relevanz besitzen, wenn sie sich nicht aus der unterschiedlichen Beschaffenheit des Ausgangsmaterials oder der verschiedenen ortsabhängigen Qualität der Einheilung erklären lassen.

Zunächst sollen die Befunde bei den splenektomierten Tieren dargestellt, diese dann mit den Implantaten bei Tieren mit Restmilz verglichen, und schließlich soll das Verhalten der nicht eingeheilten Milzteile geschildert werden.

1. Splenektomierte Tiere

Nach 4 Tagen

Die implantierten Milzteile haben nur dort einen engen Kontakt zum umgebenden Gewebe gewonnen, wo die Milzkapsel fehlt. Sie zeigen eine schmale in allen Teilen lebend erscheinende periphere Zone und eine ausgedehnte zentrale Nekrose.

Die periphere Zone mißt, wenn ein Kapseldurchmesser von ca. $10\mu\text{m}$ zugrunde gelegt wird, etwa 100 bis $200\mu\text{m}$. Sie ist dort am breitesten, wo das Fehlen der Milzkapsel einen engen Kontakt zum umgebenden Gewebe ermöglicht hat.

Die auffälligsten morphologischen Veränderungen in der peripheren Zone betreffen die weiße Pulpa. Follikel mit offenen und durchbluteten Zentralarterien werden nur ausnahmsweise und an

Stellen gesehen, wo das umgebende Gewebe die Implantate direkt berührt und diese bereits teilweise an das Gefäßsystem des Wirtsgewebes angeschlossen sind. Die Mehrzahl der Follikel der peripheren Zone verglichen mit der Originalmilz sind sehr viel kleiner geworden und unscharf begrenzt. Ihre Zentralarterien sind nicht durchblutet und kollabiert. Alle Follikel, auch die wenigen großen lassen keine Keimzentren und keine deutlich abgesetzten Randzonen mehr erkennen, was für die ursprüngliche Milz zutrifft. Die Lymphozyten liegen weniger dicht als in den Follikeln der entsprechenden Kontrollmilzen und erscheinen zum Teil verstreut in der umgebenden roten Pulpa.

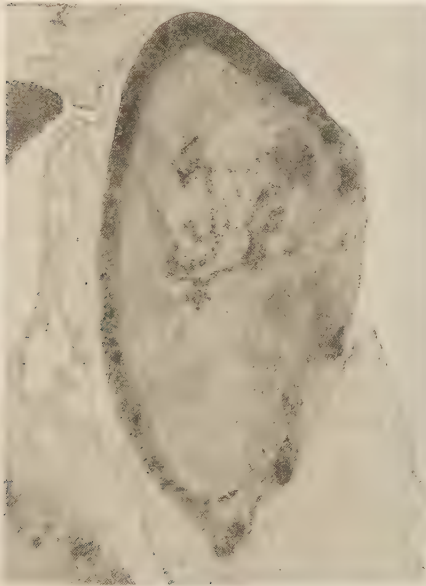


Abb. 2 :

4 Tage altes Milzimplantat
im Omentum einer splenektomierten Albinoratte (Anfangsgewicht 124 g).

Hämalaun-Eosin. Vergr. 1 : 20

Die rote Pulpa der peripheren Zone ist an freien Zellen verarmt. Ihre Sinus werden oft leer angetroffen, und die Maschenräume der roten Pulpa sind weniger dicht mit Zellen gefüllt, weshalb die

retikuläre Matrix deutlicher hervortritt. Nekrosen einzelner Zellen werden nicht beobachtet.

Stellenweise ist in der vitalen peripheren Zone an der Grenze zur zentralen Nekrose eine Proliferation von Endothelien und gestreckten Zellen mit rundlichem öfters etwas eingekerbtem Kern und schwach basophilem Cytoplasma erkennbar, die auf das nekrotische Zentrum der Implantate gerichtet ist und eine Art Demarkation darstellt (s. Abb. 3).

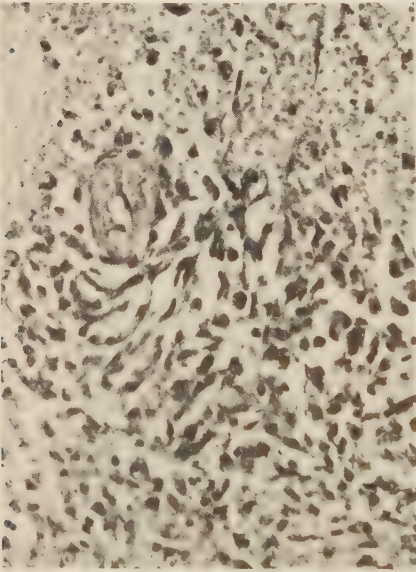


Abb. 3 :
Proliferationszone an der
Grenze der Nekrose eines
Implantats nach 4 Tagen.
Hämalaun-Eosin. Vergr. 1 : 300

Die zentrale Nekrose macht an Masse den größeren Teil der Implantate aus. Sie besteht aus zwei unterschiedlich beschaffenen Abschnitten, einem breiten Feld, dessen ursprüngliche Milzstruktur noch gut erkennbar ist und einer auswärts an der Grenze zur lebenden Peripherie gelegenen schmalen Zone, in der die Milzstruktur total aufgehoben ist. In dem besser erhaltenen Nekrosefeld heben sich die Anteile der weißen Pulpa in ihrer ursprünglichen Ausdehnung deutlich gegen die Umgebung ab. Die weiße Pulpa besteht aus Feldern

mit zahlreichen dichten zusammengesinterten Kernresten, die um verdämmernde aus dem Verband gelöste Zentralarterien angeordnet sind. Die zugrunde gegangene rote Pulpa ist insgesamt ärmer an Kernresten. Die Maschen des Retikulums haben sich gelockert, die Zellen liegen beziehungslos nebeneinander. Neben vielen eindeutig abgestorbenen Zellen werden auch solche angetroffen, die noch leidlich Strukturen erkennen lassen und möglicherweise bis dahin überlebt haben, wobei es sich vor allem um Retikulumzellen und aus dem Verband gelöste Sinusendothelien handeln dürfte.

Der auswärts des beschriebenen Nekrosefeldes gelegene Streifen ausgeprägteren Strukturverlusts ist dort am breitesten, wo auch die lebende periphere Zone wegen des engen Kontakts zum Wirtsgewebe und der damit verbundenen beginnenden neuen Durchblutung breit ist. In diesem Teil der Nekrose gibt es, abgesehen von einzelnen granulierten Leukozyten, die aus der lebenden Zone eingewandert sind, ausschließlich Zellen ohne anfärbbare Kerne oder Kernteile. Die beschriebenen Residuen der weißen Pulpa fehlen hier völlig.

Das Wirtsgewebe, bei dem es sich übrigens ausnahmslos um Fettgewebe handelt, zeigt außer einer ausgeprägten Hyperämie in unmittelbarer Nachbarschaft der Implantate keinerlei Reaktion auf das ortsfremde Gewebe. Ganz selten werden scheinbar nahtlose Übergänge von Gefäßen des Wirtsgewebes in Follikelarterien und Sinus der lebenden peripheren Zone beobachtet, die in ihrer Bedeutung für das weitere Schicksal der Implantate sicher von großer Wichtigkeit sind. Vornehmlich gegenüber größeren Follikeln der peripheren Zone finden sich nicht selten kleinere Lymphozytengruppen in den Interstitien des angrenzenden Fettgewebes. Ob diese Zellen aus den Implantaten stammen oder eine zelluläre Reaktion des Wirtsgewebes sind, ist eine vorerst nicht sicher zu entscheidende Frage.

Nach 10 Tagen

Die Einheilung und vor allem die Durchblutung der Implantate sind weiter fortgeschritten, aber noch keineswegs komplett. Große Teile der zentralen Nekrosezone sind über eine Organisation bereits von der Zirkulation erschlossen, während die dem Wirtsgewebe abgewandten Teile der peripheren nicht der Nekrose anheimgefallenen Zone noch nicht von Blut durchströmt sind. Die Durchblutung der zentralen Nekrose kann jener der lebenden peripheren Zone vorausseilen.



Abb. 4 :

10 Tage altes Milzimplantat
am Dünndarmmesenterium einer
splenektomierten Albinoratte
(Anfangsgewicht 140 g).

Hämalaun-Eosin. Vergr. 1 : 27,5

Die periphere Zone hat sich wenig verändert. In den Pulpamaschen und Sinus besonders der noch nicht durchbluteten Abschnitte liegen ausgelaugte blasser Erythrozyten mit unscharf gezeichneten Zellgrenzen. Die Sinus der roten Pulpa in den von der Zirkulation erschlossenen Teilen können dagegen prall mit Blut gefüllt sein, das stellenweise mehr Rundzellen enthält als der normalen Zusammensetzung des Blutes entspricht. Wie in den 4 Tage alten Implantaten gibt es in den

den bereits an die Zirkulation angeschlossenen Teilen der peripheren Zone vereinzelt Follikel mit großkalibrigen Zentralarterien, die mit den Gefäßen des Wirtsgewebes in Verbindung stehen. Nach wie vor unterscheiden sich diese Follikel von denen der zugehörigen Kontrollmilzen durch das Fehlen von Keimzentren und Randzonen. Die Follikel in den nicht durchbluteten Abschnitten sind kleiner, weniger dicht, unscharf begrenzt und besitzen unauffällige kollabierte Zentralarterien.

Die zentrale Nekrose besteht aus mehr oder weniger dicht gelagerten sich auflösenden Zellen, aus abgeblaßten Erythrozyten und aufgelockerten Trabekelteilen. Die am 4. Tag beobachteten noch anfärbbaren Kernreste im Bereich der weißen Pulpa sind weitgehend verschwunden. Die Nekrose wird von einsprießenden Endothelien, fischzugähnlich oder wirbelartig angeordneten Fibrozytenverbänden und von Histiozyten erschlossen. Bei den Implantaten junger Tiere treten unter den reaktiv gewucherten Zellen, die die Lysis und Resorption vornehmen und sich als Organisationsgewebe formieren, auch Riesenzellen auf. Eine Bildung von Kollagen ist nicht nachweisbar. Die Implantate alter Tiere enthalten in der zentralen Nekrosezone gleichmäßig verteilte siderinbeladene Zellen mit randständigen Kernen.

Die Unterschiede zwischen den Implantaten junger und alter Tiere sind nicht sehr deutlich. Größere Follikel sind bei den alten Ratten (Gruppe C) nur ausnahmsweise anzutreffen. Die zirkulatorische Erschließung der Implantate scheint bei den Tieren dieser Gruppe langsamer fortzuschreiten. Lysis und Resorption von Kernresten in der nekrotischen weißen Pulpa ist bei alten Tieren meist nicht ganz abgeschlossen.

Die am 4. Tag bereits sich abzeichnende Lymphozyteninfiltration in das Implantationsbett ist am 10. Tag noch deutlicher. Die bereits erwähnte Vermutung, daß es sich um emigrierte Lymphozyten handeln könne, wird bestätigt. Besonders gegenüber großen Follikeln finden sich regelmäßig in deutlicher Zuordnung dichte Lymphozytenfelder in den Interstitien des Fettgewebes.

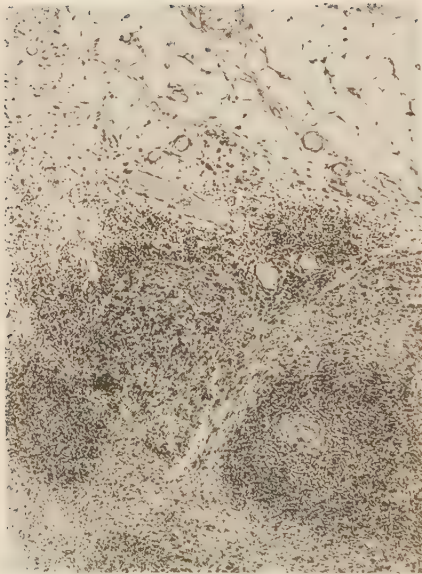


Abb. 5 :

Periphere Follikel und Lymphozytenfelder im Wirtsgewebe eines 10 Tage alten Implantats einer splenektomierten Ratte (Anfangsgewicht 275 g). Hämalaun-Eosin. Vergr. 1 : 100

Außerdem werden im Wirtsgewebe an der etwas unscharf gewordenen Grenze zum Milzgewebe zahlreiche offenbar frei bewegliche mit granulärem Eisenpigment beladene Zellen gefunden. Eine leukozytäre Demarkation des ortsfremden Milzgewebes wird niemals beobachtet.

Nach 20 Tagen

Die Implantate scheinen sich infolge der Resorption der zentralen Nekrose etwas verkleinert zu haben. Ihre Schrumpfung ist an tiefen Einziehungen der ehemals glatten und straff gespannten Milzkapsel zu erkennen.

Die eingeheilten Milzteile sind nunmehr vollständig in die Blutzirkulation einbezogen. Weite blutdurchströmte Gefäße reichen aus dem Wirtsgewebe in die Implantate, oftmals direkt in die Zen-

tralarterien größerer Follikel übergehend. Andere Gefäße des Implantationsbettes scheinen mit Sinus der roten Pulpa in Verbindung zu stehen oder in die Implantate einzusprossen ohne eine Kontinuität mit den präexistenten Blutleitern hergestellt zu haben.

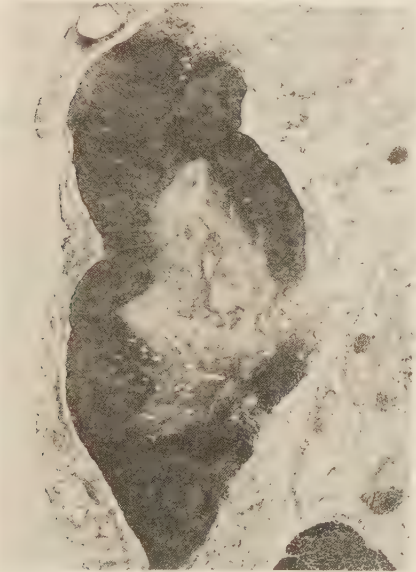


Abb. 6 :

20 Tage altes Milzimplantat
im Omentum einer splenektomier-
ten Albinoratte (Anfangsgewicht
90 g).

Mehrere Milchflecken im Wirts-
gewebe.

Hämalaun-Eosin. Vergr. 1 : 22

In der peripheren Zone finden sich neben einigen wenigen großen Follikeln, die bereits wieder Keimzentren und angedeutete Randzonen aufweisen können, alle Übergänge zu kleinen fleckförmigen Lymphozytenansammlungen ohne zentrales Gefäß. Manche sind weniger an einer obliterierten Zentralarterie als an einem weiten bogenförmig um sie herum verlaufenden Sinus als atrophisierte Follikel zu erkennen. In den Pulpamaschen liegen noch zahlreiche ausgelaugte Erythrozyten. Bei jungen Tieren findet sich eine deutliche Zunahme der Megakaryozytenzahl in der roten Pulpa.

Die zentrale Zone ist deutlich kleiner geworden und nunmehr unscharf gegen die periphere abgesetzt. Von einer Nekrose kann insofern

nicht mehr die Rede sein, als die zentrale Zone vollständig von lebenden Zellen und blutdurchströmten Gefäßen durchsetzt, also weitgehend organisiert ist. Zwischen weiten endothelbegrenzten Blutleitern, die wie die Sinus der peripheren Zone unterschiedlich gefüllt sind, einmal überwiegend mit Rundzellen, ein anderes Mal mit Blut in normaler Zusammensetzung, erscheinen neben verquollenen Trabekelresten Histiozyten, Fibroblastenzüge und deutlich mehr Riesenzellen als in den 10 Tage jüngeren Implantaten. Die Riesenzellen sind vielgestaltig und treten in Gruppen auf. Jenseits der schmalen optisch leer erscheinenden perizellulären Höfe sind die Fibroblastenzüge schalenartig formiert.

Bis zum 20. Tag ist noch reichlicher Siderin in den Implantaten und im angrenzenden Wirtsgewebe abgelagert. In der ehemaligen Nekrosezone ist es viel spärlicher als in der roten Pulpa der Peripherie. In den Zentren der Implantate finden sich nur wenige siderinhaltige ovale Zellen mit exzentrisch gelagerten Kernen und bisweilen diffus von Eisen durchtränkte Fasern von Trabekelresten. In den Endothelien der zentralen mehr und mehr an Sinus erinnernden Blutleitern ist Eisen niemals nachzuweisen, obwohl es feinkörnig bis diffus verteilt in den Sinusendothelien zumindest der alten Tiere sowohl in den Kontrollmilzen als auch in den peripheren Teilen von Implantaten vorkommt. In der peripheren Zone hat sich deutlich mehr Siderin angesammelt als in den Kontrollmilzen, und zwar immer feinkörnig bis grobschollig in Retikulumzellen der roten Pulpa, bei alten Tieren - wie erwähnt - unter Umständen auch mehr diffus in Sinusendothelien. Am stärksten ist die Siderinablagerung immer noch in dem der zentralen Zone unmittelbar benachbarten neugebildeten Gewebstreifen.

Die angenommene Lymphozytenemigration aus Follikeln der peripheren Zone ist weiterhin deutlich. Es handelt sich dabei überwiegend um kleine, seltener um mittelgroße Lymphozyten, die die Interstitien des Fettgewebes infiltrieren, mehr oder weniger dichte Felder bilden und die Zellen des Wirtsgewebes verdrängen.

Außerdem finden sich im Wirtsgewebe an der Grenze zu den Implantaten dicht mit körnigem Siderin beladene Zellen und ganz selten auch einige granulierten Leukozyten. An manchen Stellen besonders dort, wo

Trabekelteile das Wirtsgewebe berühren, liegen größere Fibrozytenverbände so angeordnet, daß eine bindegewebige Umgrenzung der Implantate an kapselfreien Stellen erwartet werden könnte.

Nach 30 Tagen

Die periphere Zone der Implantate hat sich nicht wesentlich verändert. Auch ihr Gehalt an chemisch nachweisbarem Eisen, der bis zum 20. Tage ständig zugenommen hat, ist gleich geblieben.

Das zentrale Organisationsfeld ist kleiner geworden. Die Trabekel sind dichter zusammengerückt und fallen nur langsam der Lysis und Resorption anheim. Die übrigen nekrotischen Bestandteile sind abgeräumt. Die Abräumung vollzieht sich nur noch an solchen Trabekeln bzw. Trabekelteilen, die in der peripheren Zone liegen und unmittelbar an das Wirtsgewebe stoßen. Ihr Bindegewebe ist verquollen, und ihre kollagenen Fasern färben sich nur noch blaß an, während die nach wie vor kräftig darstellbaren elastischen Elemente zunehmend zerbröckeln. Diesen Bindegewebsresten sind Riesenzellen dicht angelagert.

Das Milzgewebe der peripheren Zone hat sich stellenweise recht deutlich auf das Zentrum der Implantate vorgeschoben, ohne daß dies Wachstum bzw. Regeneration zu bedeuten hätte, aber andererseits entsendet es ihm eigene Strukturen in jene Räume, die ursprünglich von nekrotischem Gewebe eingenommen wurden. Das Bild dieser Räume wird nämlich weitgehend von einsprossenden Sinusendothelien und von bereits gut gefüllten und voll genutzten Sinus beherrscht. Die Unterscheidung dieser Bluträume von den ebenfalls einsprossenden, aber aus dem Wirtsgewebe stammenden Kapillaren kann sich zu diesem Zeitpunkt weniger auf die Morphologie der die Wand bildenden Zellen als auf den verschieden zusammengesetzten Inhalt und die verschiedenen, keineswegs immer erkennbaren Ursprünge stützen. Für Sinus halten wir jene endothelbegrenzten Blutleiter, die in ihrem Verlauf mit einem Sinus der peripheren Zone in Verbindung stehen oder statt Blut in normaler Zusammensetzung überwiegend Rundzellen enthalten. Die Kerne der Sinusuferzellen sind im Niveau der Wand gelegen und springen

nicht in das Lumen vor, wie dies bei den Sinus der peripheren Zone und bei denen der Kontrollmilzen der Fall ist.

Einige wenige Implantate unterscheiden sich von der Mehrzahl dadurch, daß sie fast vollständig von rasch sich vermehrenden rosettenförmig angeordneten Riesenzellnestern diffus durchsetzt sind. Diese Riesenzellen unterscheiden sich von den um Trabekelreste gelegenen dadurch, daß sie weniger Kerne aufweisen und granuläres Siderin speichern. Bei den Implantaten fällt auf, daß sie sich ausnahmslos an relativ seltenen Implantationsorten wie Bauchwand oder Magenwand befinden.

Während die mitverpflanzte Milzkapsel bis zum 20. Tag abgesehen von der mangelnden Durchblutung unverändert erscheint, ist sie in der Nachbarschaft kapselfreier Implantatflächen, also dort, wo die Grenze zwischen Implantat und Wirtsgewebe ohnehin nicht mehr scharf zu ziehen ist, deutlich aufgelockert und manchmal sogar von eingesproßten Gefäßen durchsetzt.

Nach 45 Tagen

Der größere Teil der Implantate besteht aus fast orthischem Milzgewebe.

Neben typischen Follikeln mit einer Zentralarterie und scharf abgesetzter Randzone, die insgesamt nur selten angetroffen werden, finden sich besonders in den am spätesten von der Zirkulation erschlossenen Abschnitten viele kleine fleckförmige Lymphozytenherde, die kein eigenes zentrales Gefäß besitzen. Einige große Follikel sind statt von einer Zentralarterie von mehreren kleinkalibrigen Gefäßen durchzogen.

In den Zentren der Implantate ist innerhalb der Organisationsstruktur nunmehr auch die Bildung kollagener Fasern nachweisbar. Das Narbengewebe zwischen den degenerierten Trabekelresten ist locker und stark vaskularisiert. Zwischen den Fasern liegen Rundzellen unterschiedlicher Größe. Die Gefäßquerschnitte nehmen insgesamt eine ungleich größere Fläche als die Faserzüge ein. Die Kapillaren haben an Zahl und Ka-

liber zugenommen und sind zu diesem Zeitpunkt bereits besser von den ebenfalls eingesproßten Sinus zu unterscheiden. Letztere haben nunmehr streckenweise Uferzellen mit deutlich in das Lumen ragenden Kernen. Nicht selten werden um zentrale Gefäße mit kräftigerer Wand rundliche Lymphozytenanhäufungen gefunden, was an die Neubildung von Follikeln in diesen Gebieten denken läßt.

Im Bereich der ehemaligen inzwischen weitgehend abgeräumten Nekrose sind also nebeneinander Organisation und Restitution festzustellen. Die Restitution bleibt allerdings partiell und betrifft nur die sinusartigen Gebilde und eventuell auch die weiße Pulpa.

Die Verhältnisse im Wirtsgewebe haben sich kaum verändert. Stellenweise und längst nicht bei allen Implantaten hat ein relativ breiter Streifen lockeren kollagenen Fasergewebes das an die Implantate grenzende Fettgewebe verdrängt oder ersetzt. Die in den Interstitien des Fettgewebes sich ausbreitenden in den früheren Stadien beschriebenen Lymphozytenansammlungen haben sich abgerundet und sind zunehmend von kleinen Gefäßen durchsetzt. Sie drängen ebenfalls die Fettzellen ab. Außerdem finden sich nicht selten, aber häufiger von den Implantaten weiter entfernt, runde von einigen Kapillaren durchsetzte Anhäufungen von kleinen Lymphozyten in einem retikulären Maschenwerk. Solche Ansammlungen lymphozytärer Elemente können aber auch Milchflecken sein. An freien Zellen gibt es im Wirtsgewebe sonst nur noch die schon mehrfach erwähnten Pigmentmakrophagen und einige Plasmazellen, die bei jungen Tieren häufiger vorzukommen scheinen.

Nach 60 Tagen

Die im Verlauf der ersten 45 Tage deutlich gewordenen Vorgänge der Einheilung sowie der Abräumung und Erschließung der zentralen Nekrose sind am 60. Tag noch weiter fortgeschritten.

Die äußeren Follikel haben an Zahl zugenommen, sind größer geworden, haben deutlichere Keimzentren und breitere Randzonen. Aber nur wenige weisen eine einzelne Follikelarterie auf und gleichen somit denen in der jeweiligen Kontrollmilz. Die Mehrzahl wird von

einigen kleinkalibrigen Gefäßen durchsetzt.

Die ehemalige zentrale Nekrose ist bis auf einige Trabekelreste vollständig resorbiert und von endothelbegrenzten Blutleitern durchzogen. Die Bildung von Kollagenfasern in den Zentren der Implantate ist gering.

Vollständig von Fettgewebe umgebene Milzteile haben im Wirtsgewebe eine nur geringe Reaktion hervorgerufen. Das Implantationsbett zeigt lediglich zahlreiche neugebildete weite Gefäße und eine geringe Bildung von kollagenen Fasern an der Grenze zum Implantat. Anzahl und Kaliber der die Implantate versorgenden Gefäße stehen oftmals in einem gewissen Mißverhältnis zur Kleinheit der Implantate. In einem Fall sind 4 Implantate dicht nebeneinander an der Dünndarmwand eingeheilt. Hier ist die Kollagenbildung im Implantatbett viel intensiver, die Implantate sind auch kleiner als an anderen Orten. Das kleinste dieser Milzteile ist vollständig von siderinspeichernden Riesenzellen durchsetzt.

Am Rande mancher Implantate und zwar immer an der dem Wirtsgewebe abgewandten Seite zeigen sich in einigen Fällen sehr weite Hohlräume mit fädigem bis körnigem eosinophilem Material als Inhalt. Die Wand solcher Hohlräume besteht aus abgelösten und aufgetriebenen Teilen der auch sonst etwas gelockerten Kapsel der Implantate.

Nach 100 Tagen

Im wesentlichen bestehen die Implantate nunmehr aus roter und weißer Pulpa. Die weiße Pulpa wird von zahlreichen unterschiedlich großen Follikeln repräsentiert, von denen die meisten Keimzentren und typische Randzonen besitzen. Von Siderinablagerungen bleiben die Follikel streng ausgespart. Follikel mit einer Zentralarterie sind weit seltener als solche, die von mehreren kleinkalibrigen Gefäßen durchsetzt sind. Die kleinen Lymphozytenansammlungen sind in der Regel frei von Keimzentren und besitzen auch keine Randzonen. Es ist für diese nicht immer erweisbar, daß sie sich an Gefäßen orientieren. Große Follikel sind in den dem Wirtsgewebe abgewandten Teilen der Implantate etwas seltener.

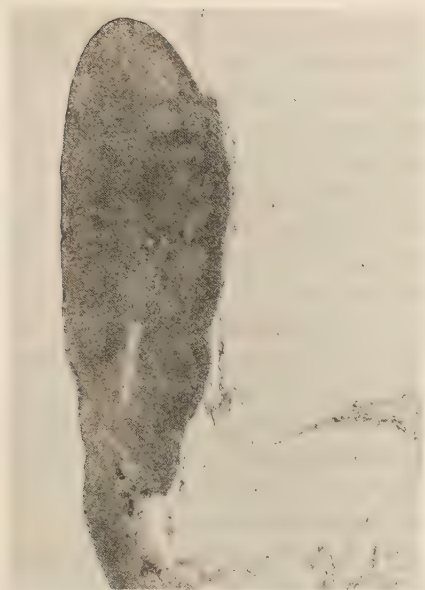


Abb. 7 :

100 Tage altes Milzimplantat
am Nebenhodenfettkörper einer
splenektomierten Albinoratte
(Anfangsgewicht 131 g).

Hämalaun-Eosin. Vergr. $1 : 27,5$

Die rote Pulpa ist von weiten blutgefüllten Sinus durchzogen. In den Pulpasträngen liegen weit mehr siderinbeladene Zellen als in den zugehörigen Kontrollmilzen und mehr als dem altersbedingten Zustand entsprechen würde. Die speichernden Zellen haben einen exzentrisch gelagerten Kern mit deutlicher Kernmembran und einem Nucleolus in einem hellen Karyoplasma mit locker angeordnetem Chromatin. Das im Cytoplasma gelegene Siderin besteht aus rundlichen Schollen, deren Ränder intensiver gefärbt sind. Außerdem werden alle normalerweise in der roten Pulpa der Rattenmilz vorkommenden Zellen angetroffen. Megakaryozyten finden sich häufiger bei jungen Tieren.

Als Trabekel anzusprechende schmale radiär auf das Zentrum verlaufende Bindegewebsbälkchen sind spärlich und enthalten keine Gefäße.

Im Zentrum mancher Implantate werden immer noch Trabekelreste mit verquollenem, fast zellfreiem Bindegewebe angetroffen, das immer

noch gut anfärbbare fragmentierte elastische Fasern enthält. Am Rande dieser Residuen des Trabekelwerks liegen vielgestaltige und vielkernige Riesenzellen, deren Aussehen und Arrangement an Osteoklasten erinnern und die offenbar den Abbau des toten Bindegewebes versuchen. Solche Abräumherde sind von Fibroblastenzügen mit zarten kollagenen Fäserchen umspinnen. Zwischen diesen verlaufen sehr reichlich weite Blutgefäße, deren Querschnitte einen verhältnismäßig großen Teil des neugebildeten Gewebes einnehmen. Ihre Lichtungen werden von Endothelien ausgekleidet, deren Kerne etwas in das Lumen hineinragen. Ihr Gefäßinhalt ist wechselnd. Manche enthalten fast ausschließlich kleine Rundzellen wie viele Sinus der peripheren Abschnitte der Implantate, andere überwiegend Erythrozyten. Außerdem finden sich zentral vereinzelt oder in Gruppen liegende, dicht mit Siderin beladene Zellen, die den oben beschriebenen gleichen. Die Riesenzellen sind immer frei von einer Eisenablagerung.

Nunmehr sind im Bereich der organisierten ehemaligen zentralen Nekrose Lymphozytenarrangements anzutreffen, die Follikeln durchaus entsprechen, retikuläre Keimzentren und Randzonen besitzen, von einem marginalen Sinus eingefasst werden und von Siderinablagerungen ausgespart bleiben. Nur werden solche Follikel statt von einer Zentralarterie eher von mehreren kleinkalibrigen und dünnwandigen Gefäßen durchsetzt. Neben solchen fast typischen Follikeln werden zentral auch kleinere perivaskuläre Lymphozytenansammlungen gesehen.

Die Einheilungsfläche hat sich nicht weiter vergrößert. Die Implantate sitzen dem Wirtsgewebe, bei dem es sich nahezu immer um Fettgewebe handelt, breitbasig auf. Die abgewandte mitverpflanzte ursprüngliche Milzkapsel erscheint weitgehend intakt. Das Wirtsgewebe entsendet weite Gefäße in die Implantate, deren Übergang in Follikelarterien oft klar nachzuweisen ist. In unmittelbarer Nachbarschaft der Implantate werden Venen angetroffen, die mehr Lymphozyten enthalten als die zuführenden Gefäße. Die Reaktion des Wirtsgewebes auf die Implantate bei den verschiedenen Tieren ist nur in quantitativer Hinsicht verschieden. An in Nebenhodenfettkörper implantierten Milzteilen ist ein lockeres kollagenes Faserwerk angelagert, während an

Implantaten in der Nähe der Darm-, Magen- oder Bauchwand sowie an Stellen, wo größere Trabekelreste des Implantats mit dem Wirtsgewebe in Berührung stehen, sich eine stärkere granulierende Entzündung mit reichlicher Bildung kollagener Fasern und lebhafter Kapillarsprossung findet. Diese kann größere Trabekelreste einbeziehen und sich gegen das Zentrum der im übrigen auch dann gut erhaltenen Implantate richten, was sowohl an eine bindegewebige Aufteilung der Implantate, als auch angesichts des großen Kalibers der im Bindegewebe verlaufenden Gefäße an die Neubildung gefäßführender Trabekel denken läßt.

Im Wirtsgewebe werden nicht selten in unmittelbarer Nachbarschaft der Implantate oder weiter von ihnen entfernt verschieden gestaltete und verschieden zusammengesetzte lymphoretikuläre Gewebelemente gesehen. Einmal handelt es sich dabei zweifellos um Milchflecken, runde Ansammlungen größerer Lymphozyten in einem von zahlreichen Kapillaren durchzogenen retikulären Stroma, die häufig auch weit von den Implantaten entfernt angesiedelt sind. Zum anderen werden auch große typische Follikel gefunden, die gewissermaßen in das Wirtsgewebe vorgeschoben erscheinen und die wir für Protrusionen weißer Pulpa im Bereich eines Kapseldefektes halten, an dem ja bevorzugt die Implantation bewerkstelligt wird. Schließlich gibt es aber noch und zwar auch jenseits der mitverpflanzten und an solchen Stellen aufgelockerten Kapsel längliche bis abgerundete dichte Lymphozytenfelder, die den bei den jüngeren Implantaten beschriebenen entsprechen. Die Fettzellen, in deren Interstitien die Lymphozyten zuvor angesiedelt waren, sind inzwischen verschwunden und die Lymphozytenfelder mehr und mehr von kleinen Gefäßen durchsetzt, wie dies bei den neu entstandenen Follikeln im Zentrum der Implantate der Fall ist.

2. Tiere mit Restmilz

Die Implantate der Ratten mit zwei Drittel Restmilz unterscheiden sich zu keinem Zeitpunkt und in keinem morphologischen Detail von denen der splenektomierten Tiere.

3. Nicht eingeheilte Milzteile

Bei diesen handelt es sich überwiegend um Milzpole, die wegen der größeren Ausdehnung mit verpflanzter Kapsel weniger leicht engen Kontakt zum umgebenden Gewebe gewinnen und deshalb auch seltener ideal einheilen.

Am 4. Tag gleichen sie im Prinzip den übrigen Implantaten. Ihre lebende periphere Zone ist etwa zehnmal so breit wie die ebenfalls intakte Kapsel und gleicht in Beschaffenheit und Ausdehnung den dem Wirtsgewebe abgewandten Teilen der einheilenden Milzstückchen. Sie besteht aus retikulärer Milzmatrix, in deren Maschen sich nur wenige freie Zellen befinden. Intakte Follikel werden in ihr niemals gesehen.

Der größere Teil dieser Milzteile wird ebenfalls von einer breiten Nekrose mit den bei den einheilenden Implantaten beschriebenen Residuen der weißen Pulpa eingenommen. Die Gliederung der Nekrose in eine schmale, stärker desintegrierte äußere Zone und eine breite, besser erhaltene, ist ebenfalls deutlich.

Das morphologische Bild bleibt im Gegensatz zu den einheilenden Implantaten über den ganzen Beobachtungszeitraum bemerkenswert konstant. Bei zunehmendem Kleinerwerden der Milzteile bleiben sowohl das Verteilungsmuster als auch die Gesamtmenge des abgelagerten Siderins den Verhältnissen in Kontrollmilz entsprechend. Es liegt nur deshalb dichter, weil die Milzteile schrumpfen. Im Gegensatz zu den eingeheilten Implantaten zeigt die Kapsel keinerlei größere Einziehungen, so daß die äußere Form der Milzteile gewahrt bleibt.

Am 10.Tag sind noch schattenhaft Follikelrandzonen zu unterscheiden, die weiße Pulpa bleibt bis zum 45.Tag sichtbar, während die Residuen der weißen Pulpa bei den meisten einheilenden Implantaten bis zum 10.Tag schon aufgelöst und resorbiert sind. Die periphere Zone verändert sich ebenfalls nur langsam. Sie bleibt im wesentlichen aus Retikulumzellen mit unscharf begrenzten vernetzten Zelleibern bestehen, die Maschenräume und Sinus umschließen. Die freien Räume sind leer bis auf wenige ausgelaugte Erythrozyten und einige Zellen, deren Kerne Pyknose oder Rhexis zeigen.

Vom 45.Tag an erscheint die Kapsel etwas aufgelockert und im ganzen verdickt. Die Retikulumzellen beladen sich zunehmend mit Siderin, und einige scheinen sich auch zu Fibrozyten umzuwandeln. In dem Maße, wie das umschlossene tote Material homogener wird und seine Strukturen verliert, verdickt sich durch Kollagenbildung die Kapsel.

R e s p r e c h u n g

Es hat sich also ergeben, daß die Mehrzahl der in die freie Bauchhöhle implantierten Milzteile an ein Wirtsgewebe fixiert wird und einheilt. Während der Einheilungsphase bestehen die Implantate aus einer vitalen Randzone und einer zentralen Nekrose. Milzeigene Strukturen gehen aber nicht nur durch Nekrose zugrunde, sondern es werden auch in der überlebenden peripheren Zone gefäßführende Trabekel abgebaut. Außerdem atrophieren viele Follikel oder verschwinden ganz. Die zentrale Nekrose wird resorbiert und organisiert, aber gleichzeitig werden dort Sinus neu gebildet, und es zeichnet sich der Versuch einer Regeneration von weißer Pulpa im Zentrum der Implantate ab. Die Gefäßarchitektur des verpflanzten Milzgewebes erfährt eine Umgestaltung, die der Blutzufuhr der Implantate über zahlreiche Gefäße des Wirtsgewebes gerecht wird. Schließlich imponieren die eingeheilten Implantate als gegen das Wirtsgewebe wohl abgegrenzte Gebilde von unverkennbarem Milzcharakter aber abgewandelter Milzstruktur. Die auf v. S t u b e n r a u c h (1912) zurückzuführende Bezeichnung "Splenoide" ist zutreffend.

Das in Scheiben zerlegte und in die freie Bauchhöhle eingebrachte Milzgewebe blutet zunächst weitgehend aus. Deshalb und weil der Turgor des Gewebes zunächst nicht durch kontinuierliche Blutzufuhr wiederhergestellt wird, sind die Implantate und erst recht die nicht einheilenden Milzteile nach 4 Tagen erheblich verkleinert, die Sinus weitgehend blutleer und das Gewebe jenseits der Gefäße ärmer an Zellen, wobei die letztgenannte Tatsache noch eine weitere Ursache in der später zu besprechenden Lymphozytenemigration hat.

Von vornherein war mit der Ausbildung von Nekrosen im Zentrum

der Milzteile zu rechnen, weil die Grenzschnittdicke (Warburg 1926), die nach K n a k e (1952) für Milz in Mesotestis zwischen 150 und 300 μ m beträgt, mit 3 bis 4 mm um mehr als eine Zehnerpotenz überschritten wurde. Zudem werden die Milzteile sicher nicht sofort nach der Verpflanzung an eine neue Versorgungsbasis angeschlossen und sind bis dahin vollständig auf Diffusionsernährung angewiesen. Die Bedingungen, denen ihr Überleben dabei unterworfen ist, beschreibt Warburgs Formel für die Grenzschnittdicke:

$$d = 8c_0 \sqrt{\frac{D}{A}},$$

wobei c_0 der Sauerstoffdruck an der Grenze zwischen Gewebsschnitt und Medium, D der Diffusionskoeffizient für O_2 des betreffenden Gewebes und A der O_2 -Verbrauch desselben pro Volumen- und Zeiteinheit bedeutet.

Die Milzteile werden eine Zeitlang nach der Verpflanzung durch die Peristaltik, die Schwerkraft und die Bewegungen der Tiere in der Bauchhöhle verschoben, bis sie an einen Ort geraten, an den sie durch eine lokale entzündliche Reaktion fixiert werden. Das geschieht vornehmlich im Bereich des Netzes, des Nebenhodenfettkörpers und im Wundgebiet des linken Subphreniums und der medioventralen Bauchwand. Hinweise auf die Bevorzugung dieser Orte finden sich auch schon bei P h i l i p e a u x (1866) und E h r h a r d t (1897), ferner bei K r e u t e r (1919) und P u t s c h a r (1931). Feine Fibrinhäutchen auf der Oberfläche 4 Tage alter Milzimplantate in der freien Bauchhöhle von Meerschweinchen sind von H a c k l (1959) beschrieben worden.

Die meisten uneingeheilten Milzteile wurden zwischen Leberlappen sowie zwischen Zwerchfell und Leber entdeckt. Obwohl bei jedem Versuchstier mindestens ein Stückchen in das rechte Subphrenium gelegt wurde, war in keinem Fall eine Einheilung am Zwerchfell oder an der Leberkapsel zu erzielen.

M a s s h o f f (1947) beschreibt, daß sich in die Bauchhöhle von

Mäusen injiziertes Blut länger und in größerer Ausbeute im rechten Subphrenium findet und sieht in diesem Raum einen der "stillen" Winkel der Bauchhöhle. Nun verhält sich eine nahezu beliebig verformbare Flüssigkeit im kapillären Spalt zwischen Zwerchfell und Leber sicher anders als die nur in Grenzen verformbaren Milzstücken. Wir können aber das rechte Subphrenium insofern als "stillen Winkel" bezeichnen, als dorthin die nekrotischen Milzteile verschoben werden, aber niemals einheilen.

Wenn das Implantat irgendwo fixiert ist, hängt sein Schicksal davon ab, wie groß die versorgende Gewebsfläche und wie dicht diese vaskularisiert ist, wie schnell der Anschluß an das Gefäßsystem des Wirtsgewebes gewonnen wird und nicht zuletzt inwieweit das Implantat bereits geschädigt ist. Milzteile, die bis zum 4. Tag - vielleicht schon zu einem früheren Zeitpunkt - keine Verbindung mit dem lebenden Gewebe gefunden haben, erreichen überhaupt keine gewebliche Verbindung mit der Umgebung. Dabei handelt es sich überwiegend um Milzpole, also um solche Milzteile, die zum größten Teil von Kapsel umgeben sind. Die Kapsel erweist sich somit offensichtlich als ein wesentliches Hindernis für die Einheilung. In den ersten Wochen sind nur die freien Milzflächen dem Wirtsgewebe verhaftet, und später wird auch Kapsel, wenn auch keineswegs vollständig, sondern nur in der Nachbarschaft von Implantationsflächen in die Einheilung einbezogen. Die Bedingungen der Fixierung und der Einheilung der Milzteile liegen somit augenscheinlich zu einem Teil in deren Beschaffenheit selbst. Jene Milzteile, die nicht vom Milzpol stammen und trotzdem nicht einheilen, sind möglicherweise solche, die stärker geschädigt sind, bevor sie an einen zur Implantation geeigneten Ort geraten.

Die Histologie der 4 Tage alten Implantate entspricht weitgehend der eines anämischen Milzinfarkts, wobei das verpflanzte überlebende Gewebe in typischer Weise auf die zentrale Nekrose zu reagieren imstande ist. Letztere besteht bis zum 10. Tag etwa aus zwei scharf voneinander abgesetzten Teilen, einer schmalen fast kernlosen Randzone und einer breiten zentralen Zone, in der besonders die Zellkerne

der weißen Pulpa noch gut anfärbbar bleiben. Eine solche Gliederung der Nekrose von Leber- und Milzimplantaten wurde zuerst von L e t - t e r e r (1934) beschrieben und ist ein Phänomen, das offenbar nur an Gewebsteilen beobachtet wird, die in die freie Bauchhöhle verpflanzt wurden. Wir fanden dergleichen sonst nirgendwo beschrieben, insbesondere nicht an subkutan implantierten Milzteilen (M a n l e y u. M a r i n e 1917, S i l b e r b e r g 1935, P e r l a 1936). Danach scheint das Peritoneum mit seinen Gegebenheiten besonders befähigt, derartige, als heterolytische Fermenteffekte erklärbare Erscheinungen hervorzurufen.

Die periphere lebende Zone ist dort breiter, wo die Milzkapsel fehlt, wo also kein besonderes Diffusions- und Einheilungshindernis besteht. Eine Durchblutung peripherer Abschnitte ist stellenweise bereits nach 4 Tagen evident. W i l l i a m s (1950), der etwa 1 mm^3 große autologe Milztransplantate durch eine transparente Kammer im Kaninchenohr beobachtete, sah den Beginn der Durchblutung nach 36 Stunden, und K n a k e (1952), die ebenfalls autolog Milzschnitte unterhalb der Grenzschnittdicke auf die Nebenhodenfettkörper von Ratten übertrug, datiert den Durchblutungsbeginn auf den 2. Tag. Die Voraussetzung für diese initiale Neudurchblutung besteht darin, daß intakte Gefäße des Implantationsbettes sich mit den aus dem Zusammenhang gelösten des Implantats - Follikel- bzw. Lymphscheidenarterien, Sinus und eventuell auch Balkengefäße - vereinigen, unbeschadet der Tatsache, daß auch neugebildete Kapillaren des Wirtsgewebes in die Implantate einsprossen können. Die erstgenannten Vorgänge sind nach K n a k e (1953) die entscheidenden für die Einheilung von Geweben, die ihre Grundstruktur auf die Dauer bewahren. Nach K n a k e wird ein solcher Gefäßzusammenschluß bei homologen und heterologen Transplantaten in ausreichendem Maße deshalb nicht erzielt, weil die Gefäße solcher Transplantate kollabieren und obliterieren, und zwar deshalb, weil bei diesen eine Histaminfreisetzung an der Kontaktfläche zu autogenetischem Gewebe, die wie Experimente zeigen (K n a k e 1953) geeignet ist, die Gefäße der Transplantate offenzuhalten, nicht oder nicht in ausreichendem Ma-

ße zustande kommt. Die Einsprossung von Gefäßen aus dem Wirtsgewebe tritt erst in den späteren Stadien ein und hat somit eine für das Überleben und die Restitution der peripheren Zone geringere Bedeutung. Die Erschließung der Implantate durch neugebildete Gefäße vollzieht sich hauptsächlich im Rahmen einer sich oftmals auch auf das Zentrum der Implantate richtenden Proliferation gefäßreichen Bindegewebes an Stellen, wo größere Trabekelreste das Wirtsgewebe berühren. Möglicherweise haben solche Gefäßsprossen aus dem Implantationsbett für die Restitution der weißen Pulpa im Zentrum der Implantate, die weiter unten erörtert werden soll, Bedeutung. Jedenfalls bleibt die Tatsache, daß schon sehr bald nach der Verpflanzung der Milzteile deren durchtrennten Gefäße sich mit den intakten des Wirtsgewebes verbinden, die entscheidende Voraussetzung für das Überleben der Implantate und die weitgehende Bewahrung ihrer ursprünglichen Struktur. Sie findet nach 4 Tagen ihren Ausdruck in weiten durchströmten zentralen Arterien besonders großer peripherer - gewissermaßen eutrophischer - Follikel sowie in sehr weiten prall gefüllten Sinus, die scheinbar nahtlos mit weiten Kapillaren des Wirtsgewebes zusammenhängen.

Die Emigration von Lymphozyten, die am 20. Tag etwa ihren Höhepunkt erreicht hat, wurde bereits von K r e u t e r (1919) und K n a k e (1952) gesehen und als solche beschrieben. Sie findet ihre Entsprechung im besonders lebhaften und frühzeitigen Auswandern von Lymphozyten aus Milzexplantaten (S t i e v e 1938). Daß es sich hierbei nicht einfach um ein passives Auslaufen oder einen Verdünnungseffekt handelt, zeigt nach unserer Ansicht die deutliche Zuordnung der Lymphozytenfelder zu größeren peripheren Follikeln, es sei denn, man wollte annehmen, es würde der umgekehrte Weg beschritten und Lymphozyten würden aus der Tiefe des Implantationsbettes gezielt auf solche Follikel zuwandern. Andere Autoren (P u t s c h a r 1931, S i l b e r b e r g 1935) sahen zwar auch dichte Lymphozytenansammlungen in unmittelbarer Nachbarschaft der Implantate, deuteten sie aber als Reaktion des Wirtsgewebes mit dem Ziel, den lymphozytenarm gewordenen Implantaten Lymphozyten zuzuführen. Nach P u t -

s c h a r ist das Eindringen lymphatischen Gewebes entlang einsprossender Gefäße aus dem Implantationsbett für die Neuformierung der verlorengegangenen weißen Pulpa entscheidend. Obwohl seine Methode mit der unsrigen im wesentlichen übereinstimmt - auch er verpflanzte größere autologe Milzteile Ratten in die freie Bauchhöhle - sah er als Follikel anzusprechende Strukturen doch erst nach 4 bis 5 Monaten in den peripheren Teilen auftreten, während unsere Implantate ihre Follikel zum Teil nie gänzlich verloren und am 20. Tag bereits solche mit Keimzentren und Randzonen aufwiesen.

P u t s c h a r s Arbeit (1931) verfolgte das Ziel, über die bis dahin noch immer strittigen Ansichten über die kausale Genese von Nebennilzen nach Milztrauma und Splenektomie (A l b r e c h t 1896, S c h i l l i n g 1907, F a l t i n 1911, v. S t u b e n r a u c h 1912 u. 1919, E g g e r s 1922, S c h ö n b a u e r u. S t e r n - b e r g 1924) im Sinne der bis dahin nur von O l t m a n n s (1919) und K r e u t e r (1919) rückhaltlos bejahten Implantation von Milztrümmern zu entscheiden.

H a m a z a k i u. A i b a r a (1927, 1928) untersuchten speziell die Beziehungen der Milchflecken des Rattenomentums zu dort sich ansiedelnden Milzimplantaten und fanden, daß sich Milzteile in unmittelbarer Nachbarschaft zu Milchflecken stets besser entwickeln als andere, und zwar dadurch, daß sie aus diesen Lymphozyten und Histiozyten beziehen, wodurch sich die Milchflecken verkleinern. Auch sollen bei Ratten nach Entmilzung aus Milchflecken Splenoide entstehen können.

Wir sahen nicht selten Milchflecken in der Nachbarschaft von Implantaten, fanden aber keinen Anhalt dafür, daß andere als zufällige räumliche Beziehungen zwischen ihnen und den dort eingeeilten Milzteilen bestehen. Auch an Orten, wo Milchflecken normalerweise nicht vorkommen, gediehen die Implantate gut. Bisweilen war es nur etwas schwierig zu entscheiden, ob es sich bei dem lymphoretikulären Gewebe außerhalb der ursprünglichen Begrenzung der Implantate um präexistente Milchflecken oder um Proliferationsprodukte der Implantate handelte.

Die mitverpflanzte Milzkapsel bildet nicht nur ein Einheilungs-

hindernis, sondern hindert auch, solange und soweit sie nicht erheblich aufgelockert ist, die Lymphozyten der Implantate an der Auswanderung. Nach 45 Tagen etwa sind die durch Emigration entstandenen Lymphozytenfelder mehr und mehr von kleinkalibrigen Gefäßen durchsetzt. Sie sind durchaus scharf begrenzt und ähneln zunehmend Follikeln.

K r e u t e r (1919) fand bei Milzimplantaten in der Bauchwand von Affen typische Follikel und eine Neubildung weißer Pulpa durch Einlagerung von Lymphozyten in die Adventitia von Gefäßen des Wirtsgewebes jenseits einer neugebildeten Kapsel. E g g e r s (1922) bezweifelt diese Angaben aufgrund eigener Versuche an Hunden und konnte wie v. S t u b e n r a u c h (1919) sowie S c h ö n b a u e r und S t e r n b e r g (1924), die ebenfalls an Hunden arbeiteten, keinerlei Proliferationstendenzen der autolog verpflanzten Pulpateile feststellen.

In der peripheren Zone liegengebliebene Haufen von Erythrozyten gehen dort nachweisbar zugrunde. Ihr Abbau geht Hand in Hand mit einer erheblichen Zunahme der intrazellulären Siderinablagerung der roten Pulpa und dem Auftreten freier Pigmentmakrophagen im Implantationsbett und nimmt vom 20. Tage an nicht mehr zu.

Mit fortschreitender Durchblutung der Implantate werden die zunächst atrophierten Follikel wieder größer und können am 20. Tag teilweise wieder retikuläre Keimzentren aufweisen, die deutlich von der Umgebung dichtgelagerter reifer Lymphozyten abgesetzt sind. Ein weiteres besonders deutliches Kriterium der Restitution vieler Follikel ist das etwa zum gleichen Zeitpunkt zu beobachtende Wiedererscheinen von Randzonen. G r u n d m a n n (1963) möchte allerdings die Follikelrandzonen eher der roten Pulpa zurechnen, weil ihre retikuläre Matrix so dicht wie in dieser ist und ihre Zellen keine Lymphozyten sondern Zellen besonderen Typs sind.

Die in späteren Stadien beobachteten Follikel sind nicht immer um ein größeres zentrales Gefäß orientiert, sondern eher von mehreren kleinkalibrigen Gefäßen durchsetzt, sodaß angenommen werden muß, daß manche Arterien der weißen Pulpa mit der Zeit kollabieren und obliterieren. Hinweise darauf, daß sich neue an mehreren kleineren

Gefäßen orientierte Follikel in der peripheren Zone der Implantate bilden, fanden wir indessen aber nicht und nehmen deshalb an, daß sie aus der retikulären Matrix vorübergehend atrophisch gewordener Follikel hervorgegangen sind. Insgesamt sind die Implantate auch in den späteren Stadien ärmer an weißer Pulpa als die Kontrollmilzen. Relativer Mangel an weißer Pulpa und eine atypische Gefäßversorgung der Follikel sind häufig erhobene Befunde von Autoren, die durch Implantation entstandene Nebenmilzen beim Menschen untersucht haben (O l t m a n n s 1919, S h a w u. S h a f i 1937, J a r c h o u. A n d e r s e n 1939, C o t l a r u. C e r i s e 1959, S z a b o 1961 u.a.).

Die Gefäßarchitektur der Implantate weicht notwendigerweise von der der orthotopen Milz soweit ab, daß eigentliche Lymphscheidenarterien in der peripheren Zone der Implantate nicht gesehen werden. Es ist eher so, daß jeder periphere Follikel eine eigene aus dem Wirtsgewebe gespeiste Zentralarterie besitzt und nicht zusammen mit anderen einer sich aufzweigenden Lymphscheidenarterie aufsitzt. Follikeln vorgeschaltete Lymphscheidenarterien würden räumlich in das Wirtsgewebe gehören, und wir müssen die Frage, ob solche im Laufe einer möglichen Proliferation der Implantate dort entstehen können, zunächst offen lassen.

Die Implantate haben keinen eigentlichen Hilus wie die orthotope Milz, sondern eine einen Teil ihrer Außenfläche einnehmende Versorgungsbasis. Diese vergrößert sich im Laufe der Zeit durch die Einbeziehung kapselbedeckter Flächen, und schließlich versorgen viele Gefäße, die sich notwendigerweise nicht derartig aufzweigen müssen, wie das bei Vorhandensein eines Hilus der Fall wäre, die Implantate. Dem entspricht der Befund, daß große Trabekelgefäße in der Regel keinen Anschluß an das Gefäßsystem des Wirtsgewebes finden, ungenutzt bleiben und veröden. Wenn frischere dichtgelagerte Erythrozyten in einem solchen gelegentlich gesehen werden, so halten wir diese eher für liegengebliebene, nur noch nicht eindeutig abgestorbene Blutzellen in den früheren Stadien und in den späteren für Extravasate von Blut. Große gefäßführende Trabekel entsprechen nicht der Architektur

der Implantate. Sie wären nicht nur nicht notwendig, sondern es wäre angesichts der Kleinheit der Implantate auch kein Raum, der das große von ihnen zu bewältigende Blutvolumen in sinnvoller Weise aufnehmen könnte. In der Tat werden auch alle größeren Trabekelteile, gleichgültig ob sie sich in der peripheren Zone oder in der zentralen Nekrose befinden, abgebaut, bei welchem Vorgang vielkernige Riesenzellen eine maßgebliche Rolle spielen.

Der Mangel an großen gefäßführenden Trabekeln wird von den meisten Autoren, die posttraumatisch entstandene Nebenmilzen des Menschen histologisch untersucht haben, registriert (Faltin 1911, v. Stubenrauch 1912, Oltmanns 1919, Jarchow u. Andersen 1939, Hartmann 1953, Cotlar u. Cerise 1959, Szabo 1961, Tischenendorf 1968). Manche nehmen unter anderem diese Tatsache zum Anlaß, in solchem Gewebe autochthon und nicht durch Implantation von Milztrümmern entstandene milzähnliche Gebilde zu sehen (Faltin 1911, v. Stubenrauch 1912).

Zahlreiche Autoren (Albrecht 1896, Winteler 1907, Schilling 1907, Jolly 1919, Küpper mann 1936, Ruppanner 1942, Waugh 1946, Stobie 1947, Garame lla u. Hay 1954, Hackl 1959 u.a.) erblicken in den von ihnen im Anschluß an ein längere Zeit zurückliegendes Milztrauma untersuchten Nebenmilzen ganz oder teilweise Milzen en miniature mit allen charakteristischen Merkmalen der orthotopen Milz. Dabei sollte aber bedacht werden, daß ein Mensch, der einmal ein Milztrauma erlitten hat, ebenso häufig wie ein anderer präexistente dysgenetische Nebenmilzen aufweisen kann. Ferner ist zu berücksichtigen, daß eine Vielzahl von Nebenmilzen von Chirurgen anläßlich einer Operation gewonnen wurde, die verständlicherweise nur wenige sich ihnen gewissermaßen anbietende Nebenmilzen exstirpieren konnten, unter denen besonders die größeren Exemplare durchaus dysgenetisch und nicht durch Implantation entstanden sein dürften. Deshalb meinen wir, daß die genannten Autoren wahrscheinlich nicht immer echte Milzimplantate vor sich gehabt oder keine genauen Befunde erhoben haben.

Die besondere Mechanik eines Milztraumas führt häufiger zu Quer-

rissen der Milzkapsel(W i l l e n e g g e r 1967),die Pulpabrei in die freie Bauchhöhle austreten lassen.Nur selten werden größere Milztrümmer mit gefäßführenden Trabekeln abgesprengt und in die freie Bauchhöhle verschleppt.Autoren, die mit dem scharfen Löffel ausgekratzen Pulpabrei implantierten(v. S t u b e n r a u c h 1919,K r e u t e r 1919,E g g e r s 1922),fanden dementsprechend auch niemals größere Trabekel in den Implantaten.Eine Neubildung solcher Trabekel wäre bei der Kleinheit der Implantate und ihrer geänderten Gefäßarchitektur überdies unnötig und könnte erst zu einem Zeitpunkt abgeschlossen sein,an dem die Implantate sie gar nicht mehr nötig hätten.Allenfalls könnte die von uns öfter beobachtete sich auf die Zentren der Implantate richtende Proliferation eines gefäßreichen Bindegewebes auf eine mögliche Neubildung großer gefäßführender Trabekel hindeuten.Sie orientiert sich aber immer an degenerierten Trabekelresten und dient daher eher deren Resorption und Organisation.

T i s c h e n d o r f(1968) meint dagegen,daß der relative Mangel an Trabekeln in posttraumatisch durch Implantation entstandenen Nebennilzen wahrscheinlich darauf zurückzuführen sei,daß diese ein höheres Differenzierungsmerkmal darstellen als zum Beispiel die weiße Pulpa.Er erklärt die uneinheitlichen morphologischen Bilder der als Milzimplantate beschriebenen Nebennilzen aus der unterschiedlichen Größe der Initialnekrosen und der unterschiedlichen Gefäßdichte des jeweiligen Implantationsortes.

Den Resorptions- und Organisationsvorgängen in der zentralen Nekrose laufen Regenerationsvorgänge räumlich und zeitlich parallel, die am 100.Tag weit fortgeschritten sind,obwohl noch immer degenerierte Trabekelreste durch Riesenzellen abgebaut werden.Organisation, also der Ersatz hochdifferenzierten Gewebes durch unspezifisches Bindegewebe,bleibt im Hintergrund.Die schließlich angetroffenen zentralen Narbenfelder stellen nur ein räumliches Minimum der ehemaligen Nekrosezone dar.

Es sind vor allem proliferierende Sinus bzw.Gefäße,deren Endothelien mit den begleitenden histiogenen Zellen die zentrale Nekro-

se erschließen. Anfangs sind die Kerne statt in das Lumen vorspringend mehr im Niveau der Wand gelegen, später ragen sie weiter in die Lichtung vor. Der Inhalt der umschlossenen Bluträume besteht häufig fast ausschließlich aus Rundzellen. Neben den zahlreichen mehr oder weniger typischen Sinus finden sich im Bereich der ehemaligen Nekrose auch Blutleiter, deren zunächst rein endothelialen Wände mehr und mehr durch kollagene Fasern verstärkt werden und in deren Adventitia sich schließlich Lymphozytengruppen einlagern. Diese Gefäße erscheinen im Zentrum der Implantate erst zu einem Zeitpunkt, an dem dieses bereits vollständig von Sinus durchsetzt ist. Ihr Ursprung aus Gefäßen des Wirtsgewebes ist manchmal deutlich sichtbar. Unbeschadet der Tatsache, daß die zentrale Nekrose weitgehend resorbiert wird, wodurch ein Substanzverlust entsteht, der sich an der dichten Lagerung zusammengedrückter Trabekelreste erweist, kann also nach dem genannten Befund durchaus von einer nach innen gerichteten Regeneration der implantierten Milzteile gesprochen werden. Zur idealen Regeneration mangelt es indessen aber der völlig adäquaten retikulären Pulpa. Auch spricht nichts dafür, daß ein neues Stützwerk in Form von Trabekeln regeneriert wird. Silberberg (1935), P e r l a (1936) und C a l d e r (1939) erkannten die tragende Bedeutung der Retikulumzelle für die Regeneration von Milzstrukturen in den Initialnekrosen größerer Implantate. Die beiden erstgenannten Autoren, die an Kaninchen bzw. Meerschweinchen arbeiteten, glaubten, daß ausnahmslos alle milzeigenen Strukturen regeneriert würden.

Die solide eingeeheilten Implantate unserer Versuchstiere müssen auch als funktionstüchtig angesehen werden. Die Retikulumzellen, zunächst nur der peripheren Zone und später auch die der zentralen Abschnitte, bauen am Ort befindliche Erythrozytenrümpfer sichtbar ab, speichern peripher bis zum 20. Tage zunehmend Siderin, und in größeren Follikeln mit Keimzentren vollzieht sich die Lymphozytopoese. Daß Lymphozyten aus den Implantaten mit dem Blutstrom dieselben verlassen, ist am Inhalt kleiner Venen sichtbar, die unmittelbar an den Implantatsgrenzen häufig mehr Lymphozyten enthalten als andere weiter entfernte Gefäße des Wirtsgewebes.

Daß durch Implantation entstandene Nebenmilzen voll funktions-tüchtig sein und an den mehr oder weniger unspezifischen Leistungen des in der Milz repräsentierten retikuloendothelialen und lymphatischen Apparats in sinnvoller Weise teilnehmen können, ist eigentlich nicht verwunderlich. Nach P e r l a u. M a r m o r s t o n - G o t t e s m a n n (1930) bewahren subkutane Milzimplantate splenektomier-te Ratten in 50% der Fälle vor dem Tod an Bartonellen-Anämie. Die Histologie der Implantate von verendeten Tieren unterscheidet sich dabei auffällig von der der überlebenden. P o r t e l e (1958) betont, daß Nebenmilzen, gleichgültig wie sie entstanden sind, alle patholo-gischen Veränderungen, die die Hauptmilz durchzumachen imstande ist, ebenfalls zeigen. P u t s c h a r (1934) berichtet in diesem Sinne über Pigmentspeicherung, miliare Tuberkel, leukämische Infiltrate, septische Veränderungen und einen Fall von angioplastischem Sarkom auch in Nebenmilzen von Menschen. S h a w u. S h a f i (1937) fanden in 13 von 17 Milzimplantaten eines jungen Mannes typische miliare Tuberkel. Histologische Veränderungen in sicher posttraumatisch ent-standenen Nebenmilzen bei Malaria beschreibt G i l l (1944). S t o - b i e (1947) sah den Erfolg einer wegen eines kongenitalen hämolyti-schen Ikterus vorgenommenen Splenektomie durch das Auftreten vorher nicht vorhandener multipler Nebenmilzen in Frage gestellt.

M a r i n e u. M a n l e y (1916) beobachteten an subkutanen autologen Milztransplantaten von Kaninchen, daß Splenektomie und präpubertäre Unreife Wachstum und Erhaltung verpflanzter Milzteile fördern. Bei alten Tieren wurden die Implantate allmählich resor-biert, gleichgültig ob die Tiere splenektomiert worden waren oder nicht. Bei nicht splenektomierten Kaninchen war die Implantation zwar auch erfolgreich, aber die Implantate wurden und blieben atro-phisch. Die Autoren vermuten ein humorales Prinzip, das die Implan-tate sehr junger splenektomierter Kaninchen wachsen läßt und er-hält.

Nach P e r l a u. M a r m o r s t o n - G o t t e s m a n n (1930) ist die subkutane Implantation größerer Milzteile bei Rat-ten in 90% erfolgreich, Alter und Splenektomie sind ohne Einfluß auf Wachstum und Regeneration der Milzteile.

Diese Befunde können wir aufgrund unserer Untersuchungen bestätigen. Wir fanden bei alten Tieren lediglich eine etwas verzögerte Einheilung und eine verzögerte Resorption nekrotischer Milzteile. Letztlich gleichen aber die Implantate alter Tiere gleichgültig, ob sie splenektomiert oder ihnen zwei Drittel Milz belassen wurden, in gleichem Maße den zugehörigen Kontrollmilzen wie bei jungen Tieren. Die Implantate alter Tiere enthalten demgemäß mehr Siderin, weniger zahlreiche Follikel und fast keine Megakaryozyten in der roten Pulpa. Der altersgemäße Zustand der Milz wird also im Implantat wieder erreicht.

Nach C a l d e r (1939) wird bei intraperitonealer Implantation von Milzteilen bei Mäusen in 94% eine Implantation erzielt, wenn nur ein Milzteil in die freie Bauchhöhle gelegt wird, und in 67%, wenn zwei Milzteile dort deponiert werden.

Aufgrund unserer Beobachtungen über die formale Genese von Nebenmilzen nach Implantation von Milzteilen und nach kritischer Würdigung der Literatur über das Vorkommen und den Bau von Nebenmilzen beim Menschen können wir eine Reihe von Kriterien aufstellen, nach denen Milzimplantate von präexistenten dysgenetischen Nebenmilzen zu unterscheiden möglich sein dürfte:

	Dysgenetische Nebenmilzen	Milzimplantate
Anzahl	Meist vereinzelt	Je nach Art des Traumas bis zu Hunderten
Lokalisation	Häufig in der Nachbarschaft der Hauptmilz	Viele im gesamten Bauchraum verstreut
Größe	Meist groß und manchmal bis zur Größe des Hauptorgans	Vorwiegend klein und häufig nicht erkennbar
Gefäßversorgung	Gewöhnlich Ein- und Austritt der Gefäße an einem Hilus	Ein- und Austritt der Gefäße an einer größeren Fläche oder an der gesamten Peripherie
Kapsel	Von Peritoneum und regelrechter Milzkapsel mit kollagenen, elastischen und muskulären Elementen umschlossenes Parenchym	Fibrös, ohne elastische Fasern und glatte Muskulatur, soweit es sich nicht um mitimplantierte Kapselteile handelt
Trabekel	Harmonisch, bauplangemäß, gefäßführend und regelrecht zusammengesetzt	Spärlich und irregulär, in der Regel gefäßfrei
Weißer Pulpa	Nach Masse und Bau wie Hauptmilz	An Masse reduziert. In der Regel Fehlen von Lymphscheidenarterien. Follikel öfter von mehreren kleinkalibrigen Gefäßen durchsetzt statt einer Zentralarterie zugeordnet. Öfter auch kleine, fleckförmige, unscharf begrenzte Lymphozytenansammlungen ohne Zuordnung zu Gefäßen
Rote Pulpa	Wie die der Hauptmilz	Anfangs etwas zellarm, später der Hauptmilz entsprechend
Zentrale Region	Von peripheren Regionen nach Bau und Zusammensetzung nicht verschieden	Je nach der ursprünglichen Größe der Implantate anfangs degenerierte, dicht zusammengedrückte Trabekelteile. Später geringe Kollagenvermehrung und evtl. Gamna-Gandy-Körper

Z u s a m m e n f a s s u n g

1. Die Arbeit befaßt sich mit der formalen Genese von Nebenmilzen nach Milztrauma.
2. Verschieden alten männlichen Albinoratten, splenektomierten und solchen mit zwei Drittel Restmilz, wurden 3 bis 4 mm dicke autologe Milzteile in die freie Bauchhöhle eingeführt.
3. Von diesen heilten wenigstens 85% ein. Die Implantate zeigten Regenerations- und Funktionserscheinungen.
4. Die Regeneration der weißen Pulpa in organisierten zentralen Nekrosen vollzieht sich als Einlagerung von Lymphozyten in die Adventitia eingesproßter Gefäße.
Die Regeneration der roten Pulpa wird durch die Proliferation von Retikulumzellen realisiert.
5. Morphologische Unterschiede zwischen dysgenetisch bedingten Nebenmilzen und solchen, die durch Implantation von Milztrümmern entstanden sind, erklären sich vor allem aus der geänderten Gefäßarchitektur der Implantate.
6. Die Splenektomie hat bei den verwendeten Versuchstieren keinen Einfluß auf die Einheilung und Regeneration der Milzteile.
7. Implantate unterschiedlich alter Tiere bieten nur morphologische Unterschiede, die sich aus dem verschiedenen Ausgangsmaterial ergeben. Bei sehr alten Tieren vollzieht sich die Erschließung der zentralen Nekrose etwas langsamer.

S c h r i f t t u m

- Albrecht, H. : Ein Fall von sehr zahlreichen über das ganze Peritoneum versprengten Nebenmilzen
Zieglers Beitr. Bd. 20, 513 (1896)
- Beneke, R. : Milzregeneration nach Totalexstirpation
Verh. Ges. deutsch. Naturf. u. Ärzte 82. Vers. (1911)
- Boggs, E. O. : Peritoneal implants of splenic tissue following rupture of spleen
North. N. Y. med. J. 2, 11 (1945)
- Buchbinder, J. H. : Splenosis: Multiple peritoneal splenic implants following abdominal injury
Surgery 6, 927 (1939)
- Bunch, G. H. : Intraperitoneal transplants following traumatic rupture of the spleen
Sprivey, C. G. : Americ. J. Surg. 71, 542 (1946)
- Calder, R. M. : Autoplastic splenic grafts
J. of Path. and Bact. 49, 351 (1939)
- Carl, H. : Über die Entstehung und das Vorkommen von Nebenmilzen im menschlichen Organismus
Inaug. Diss. Heidelberg 1935
- Cotlar, A. M. : Splenosis: The autotransplantation of splenic tissue following injury to the spleen
Cerise, E. J. : Ann. Surg. 149, 402 (1959)
- Curtis, G. M. : The surgical significance of the accessory spleen
Movitz, D. : Ann. Surg. 123, 276 (1946)

- Eggers, H. : Studien zur Frage der Entstehung milzähnlicher Neubildungen im subserösen Gewebe des Peritoneums nach Splenektomie
Dtsch. Ztschr. f. Chir. Bd. 174, 81 (1922)
- Ehrhardt, O. : Erfolgreiche Transplantation der Milz
Inaug. Diss. Königsberg 1897
- Faltin, R. : Milzartige Bildungen im Peritoneum, beobachtet ca. 6 Jahre nach einer wegen Milzruptur vorgenommenen Splenektomie
Dtsch. Ztschr. f. Chir. Bd. 110, 160 (1911)
- Fuss, H. : Milzverletzungen beim Gesunden und ihre Folgen
Vortr. a. d. prakt. Chir. 43, 1 (1955)
- Garamella, J. J. : Autotransplantation of spleen: Splenosis
Ann. Surg. 140, 107 (1954)
- Hay, L. J. : Traumatic autograft of splenic tissue in the body wall
J. Lab. and Clin. Med. 29, 247 (1944)
- Gössner, W. : Untersuchungen über das Verhalten der Phosphatasen und Esterasen während der Autolyse
Virchows Archiv 327, 304 (1955)
- Grundmann, E. : Die normale und die pathologische Histologie der Milz unter Bezug auf die Milzfunktion
Verh. dtsch. Ges. f. inn. Med. 69, 779 (1963)
- Haberer, H. : Lien succenturiatus und lien accessorius
Arch. f. Anat. u. Phys., Anat. Abt., 1901
- Hackl, H. : Über Vorkommen und Entstehung von Nebenmilzen
Bruns' Beitr. z. klin. Chir. 198, 129 (1959)
- Halpert, B. : Lesion in accessory spleens
Arch. of Path. 57, 501 (1954)
- Eaton, W. L.

- Halpert,B. : Lesions observed in accessory spleens of
Györkey,F. 311 patients
Americ.J.clin.Path. 32,165(1959)
- Hamazaki,Y. : Über die Veränderung der Milchflecken durch
Aibara,G. Entmilzung
Transact.Jap.Path.Soc. 17,149(1927)
- Hamazaki,Y. : Über die Beziehung zwischen den an dem
Aibara,G. Omentum auftretenden sogenannten Splenoiden
und den Milchflecken
Transact.Jap.Path.Soc. 18,305(1928)
- Hamrick,R.A. : Autoplastic transplantation of splenic
Bush,J.D. tissue in man,following traumatic rupture
of the spleen
Ann.Surg. 115,84(1942)
- Hartmann,J.W. : Splenosis - autotransplantation of splenic
tissue
Stanf.med.Bull. 11,162(1953)
- Henke,F. : Handbuch der speziellen pathologischen
Lubarsch,O. Anatomie und Histologie
Julius Springer,Berlin 1926,Bd.I/2
- v.Herrath,E. : Die Milztypen beim Säuger
Verh.Anat.Ges. 46,247(1938)
- v.Herrath,E. : Bau und Funktion der normalen Milz
Walter de Gruyter,Berlin 1958
- Hittmair,A. : Physiologie und Pathologie der Milz
Urban u. Schwarzenberg,München u.Berlin 1969
- Jarcho,S. : Traumatic autotransplantation of splenic
Andersen,D.H.. tissue
Americ.J.Path. 15,527(1939)

- Jolly, J. : Les tumeurs multiples du peritoine constituees par du tissu splenique
Bull.Assoc.franc.p.l'etude du cancer
8,169(1919)
- Kirchmair, H. : Spätuntersuchungen nach Milzentfernung beim
Gesunden
Med.Klin. 48,642(1953)
- Knake, E. : Über Auswirkungen der Milzexstirpation auf
den Uterus von Ratten
Arch.f.Gyn. 175,45(1944)
- Knake, E. : Über Transplantation von Lebergewebe
Virchows Archiv 319,321(1950/51)
- Knake, E. : Über Transplantation von Milzgewebe
Virchows Archiv 321,508(1952)
- Knake, E. : Über einen Angriffspunkt von Gewebsverträglichkeitsgenen nach Transplantationsexperimenten an homozygoten und heterozygoten Ratten
Ztschr.Naturf. 8b,298(1953)
- Knake, E. : Über eine Möglichkeit, das Schicksal von
Milz-Homotransplantaten zu beeinflussen
Ztschr.Naturf. 8b,324(1953)
- Knake, E. : Über Homotransplantation von Milzgewebe
bei Ratten
Virchows Archiv 324,1(1953/54)
- Knake, E. : Über die Immunitätshypothese von der Transplantabilität körperfremder normaler Gewebe
Virchows Archiv 327,509(1955)
- Knake, E. : Über Heterotransplantationsexperimente und
einige Folgerungen für die Auffassung der
Gewebsverträglichkeit
Virchows Archiv 327,533(1955)

- Kreuter** : Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung der sogenannten Nebenmilzen, insbesondere nach Milzverletzungen
Bruns' Beitr. z. klin. Chir. 118, 76 (1919)
- Küppermann, W.** : Nebenmilzen nach traumatischer Milzruptur
Zentralbl. f. Chir. 63, 3061 (1936)
- Letterer, W.** : Beobachtungen an in die Bauchhöhle implantierten Leberstückchen
Verh. Dtsch. Path. Ges. 27. Tgg., 254 (1934)
- Marine, D.** : Influence of age on the permanence of subcutaneous autografts of the spleen in rabbits
Manley, O. T. :
Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 14, 123 (1916)
- Masshoff, W.** : Über den Abbau artfremden, artgleichen und körpereigenen Blutes
Ziegler's Beitr. 109, 179 (1947)
- Mc Cann, W. J.** : Splenosis: Ruptur of spleen with splenic implants
Brit. med. J. 1956 I, p. 1271
- v. Möllendorf, W.** : Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. VI/6 : Die Milz (bearbeitet von F. Tischendorf),
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1969
- Oltmanns, C.** : Fall von traumatischer Milzruptur mit multiplen Regenerationswucherungen
Inaug. Diss. Halle 1919
- Perla, D.** : Studies on Bartonella muris anemia of albino rats. The protective effect of autoplasmic splenic transplants on the Bartonella muris anemia of splenectomized rats
Marmarston-Gottesmann, J. :
J. Exper. Med. 52, 131 (1930)

- Perla,D. : The regeneration of autoplasic splenic implants
Americ.J.Path. 12,665(1936)
- Portele,K. : Über das Vorkommen von Splenosis peritonei
Vortr.Ges.d.path.Anat.Wien , 28.1.1958
- Putschar,W. : Freie Autotransplantation von Milzgewebe
Verh.Dtsch.Path.Ges. 26.Tgg.,259(1931)
- Putschar,W. : Die Entwicklungsstörungen der Milz
In: Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere, Teil III, 3. Abt.,
Kap.XI, Jena 1934
- Roettig, L.C. : Traumatic ruptur of the spleen
Nusbaum, W.D. Americ.J.Surg. 59,292(1943)
Curtis, G.M.
- Ruppanner, E. : Über das Vorkommen von Nebenmilzen nach Milzverletzungen
Zentralbl.Chir. 69,1113(1942)
- Schabadasch, A. : Beiträge zur vergleichenden Anatomie der Milzarterien. Versuch einer Analyse der Evolutionsbahnen des peripherischen Gefäßsystems
Ztschr.Anat.Entw.gesch. 104,502(1935)
- Schilling, K. : Über einen Fall von multiplen Nebenmilzen
Virchows Archiv 188,65(1907)
- Schmidt, M.B. : Der Eisenstoffwechsel nach Milzausschaltung
Verh.Dtsch.Path.Ges. 17.Tgg.,156(1914)
- Schönbauer, L. : Zur Frage der totalen Milzregeneration
Sternberg, H. Wien.klin.Wschr. 39,667(1924)
- Shaw, A.F.B. : Traumatic autoplasic transplantation of splenic tissue in man with observation on the late results of splenectomy in six cases
Shafi, A. J.of.Path.and Bact. 45,215(1937)

- Silberberg, M. : Behavior of transplanted spleen
Arch.Path. 20,216(1935)
- Stieve, H. : Die Milz erwachsener Menschen im Explantat
Verh.Anat.Ges. 46,235(1938)
- Stobie, G.H. : Splenosis
Canad.med.Ass.J. 56,374(1947)
- Storsteen, K.A. : Ruptur of the spleen with splenic implants:
Remine, W.H. Splenosis
Ann.Surg. 137,551(1953)
- v.Stubenrauch : Milzregeneration und Milzersatz
Verh.Dtsch.Ges.Chir. 41,213(1912)
- v.Stubenrauch : Verlust und Regeneration der Milz beim
Menschen
Bruns' Beitr.z.klin.Chir. 118,285(1919)
- Szabo, A.K. : Splenosis.The autotransplantation of
splenic tissue
Americ.J.Surg. 101,208(1961)
- Tedeschi, A. : Über einen Fall von überzähliger Milz
Zentralbl.f.Path. 9,374(1898)
- Tischendorf, F. : Splenosis mit Beteiligung des Wurmfortsatzes
Ztschr.Anat.Entw.gesch. 127,72(1968)
- Warburg, O. : Über den Stoffwechsel der Tumoren
Julius Springer, Berlin 1926
- Wangh, R.L. : Multiple peritoneal autotransplantation of
splenic tissue following traumatic ruptur
of the spleen.Report of a case in an adult
New England J.Med. 234,621(1946)
- Willenegger, H. : Lehrbuch der Chirurgie von Hellner, Nissen
und Vosschulte
Georg Thieme, Stuttgart, S.670(1967)

- Williams, R.G. : The microscopic structure and behavior of
spleen autografts in rabbits
Americ.J.Anat. 87,459(1950)
- Williams, R.G. : Studies of the vasculature in living auto-
grafts of spleen
Anat.Rec. 140,109(1961)
- Winteler : Seltener Fall von multiplen Nebenmilzen, die
in Hunderten im Bauchraum zerstreut waren
Zentralbl.f.Path. 18,968(1907)
- Wise, W.D. : Multiple peritoneal transplantations of
splenic tissue following traumatic rupture
of the spleen
Surg.Gynec.and Obstetr. 96,427(1953)
- Zachary, R.B. : Abdominal splenosis following ruptur of the
Emery, J.L. spleen in a boy aged 10 years
Brit.J.Surg. 46,415(1958)

D a n k s a g u n g

Herrn Professor Maßhoff danke ich für die Überlassung des Themas und für wertvolle Hinweise bei seiner Bearbeitung. Den Mitarbeitern des Instituts danke ich für die bereitwillig geleistete Hilfe in technischen Details. All den Ungenannten, die mir mein Studium und diese Arbeit ermöglicht haben, weiß ich mich verpflichtet.

L e b e n s l a u f

Ich, Jörgfried Weiss, wurde am 31. Juli 1942 in Suhl/Thüringen als erstes von sechs Kindern des Hans Weiss und seiner Ehefrau Gertrud geboren. Meinen Vater lernte ich erst 1948 kennen, als er aus Kriegsgefangenschaft heimkehrte und ich eingeschult wurde. 1950 zog unsere Familie nach Nordhausen/Harz, wo mein Vater seine erste Pfarrstelle antrat. 1956 war meine Grundschulzeit zu Ende, und wir zogen nach Zwickau/Sa. 1958 wurde ich wegen politischer Meinungsverschiedenheiten von der Schule verwiesen und vom weiteren Schulbesuch ausgeschlossen. Danach arbeitete ich in verschiedenen Betrieben. 1959 wurde ich verhaftet und wegen politischer Delikte zu zwei Jahren Zuchthaus verurteilt. Nach meiner Entlassung ging ich nach West-Berlin. Am Eckener-Gymnasium in Berlin-Mariendorf legte ich im Herbst 1963 das Abitur ab, studierte im Wintersemester 1963/64 an der Freien Universität Berlin Geschichte und Philosophie und danach in Marburg Medizin. Nach bestandem Vorphysikum im Frühjahr des folgenden Jahres setzte ich mein Medizinstudium in Berlin fort, wo ich 1967 das Physikum und 1970 das Staatsexamen ablegte. Meine Approbation als Arzt erhielt ich im August 1971. Danach war ich sieben Monate internistisch tätig. Zur Zeit bin ich wissenschaftlicher Assistent im Institut für Pathologie des Klinikums Steglitz der Freien Universität Berlin.

